

1900-20290.00

#22
Attch

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平9-124631

(43)公開日 平成9年(1997)5月13日

(51)Int.Cl.⁶
C 07 D 307/79
A 61 K 31/495

識別記号
ABN
ABS
ABU
ADN

F I
C 07 D 307/79
A 61 K 31/495

技術表示箇所
ABN
ABS
ABU
ADN

審査請求 未請求 請求項の数 8 OL (全 14 頁) 最終頁に統く

(21)出願番号 特願平6-11935

(22)出願日 平成6年(1994)2月3日

(71)出願人 592043942
陝西省中医藥研究院
中華人民共和国陝西省西安市蓮湖区西華門
20号
(71)出願人 000005968
三菱化学株式会社
東京都千代田区丸の内二丁目5番2号
(72)発明者 高鳴 純子
神奈川県横浜市緑区鶴志田町1000番地三菱
化成株式会社総合研究所内
(74)代理人 弁理士 遠山 勉 (外2名)

最終頁に統く

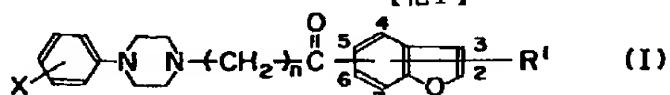
(54)【発明の名称】 ベンゾフラン誘導体及びそれを含む医薬組成物

(57)【要約】

【目的】 新規なベンゾフラン誘導体及びこの誘導体を有効成分として含む医薬組成物、特に高脂質低下性抗高血圧剤を提供する。

【構成】 一般式(I)で示されるベンゾフラン誘導体及びその薬学的に許容される塩を医薬組成物の有効成分とする。

【化1】



(式中、R¹は水素原子、ハロゲン原子、C₁～C₆のアルキル基、又はN'—C₁～C₆アルキルカルボヒドロゾノメチル基を表し、Xは水素原子、ハロゲン原子、C₁

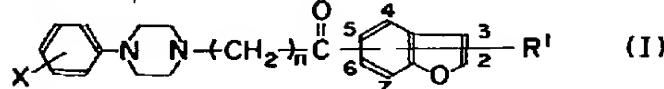
～C₆のアルキル基、又はC₁～C₆のアルコキシ基を表し、またnは0～10の整数を表す。)

Exhibit B

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(I)で示されるベンゾフラン誘導体。



(式中、R¹は水素原子、ハロゲン原子、C₁～C₆のアルキル基、又はN'—C₁～C₆アルキルカルボヒドロゾノメチル基を表し、Xは水素原子、ハロゲン原子、C₁～C₆のアルキル基、又はC₁～C₆のアルコキシ基を表し、またnは0～10の整数を表す。)

【請求項2】 R¹がベンゾフラン環の4-、5-、6-、又は7-位に置換し、水素原子、ハロゲン原子、又はC₁～C₆のアルキル基を表すことを特徴とする請求項1記載の化合物。

【請求項3】 R¹がベンゾフラン環の2-又は3-位に置換し、N'—C₁～C₆アルキルカルボヒドロゾノメチル基を表すことを特徴とする請求項1記載の化合物。

【請求項4】 R¹がベンゾフラン環の2-位に置換していることを特徴とする請求項3記載の化合物。

【請求項5】 nが0～2の整数を表すことを特徴とする請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項6】 nが0又は2であることを特徴とする請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項7】 請求項1に記載の一般式(I)で示されるベンゾフラン誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含む医薬組成物。

【請求項8】 医薬組成物が脂質低下性抗高血圧剤として使用される請求項7の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、新規なベンゾフラン誘導体、及びそれを含む医薬組成物、詳しくは脂質低下性抗高血圧剤に関する。

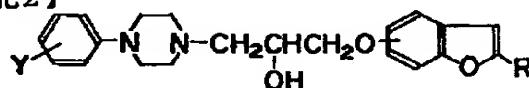
【0002】

【従来の技術】ベンゾフラン誘導体を有効成分とする循環器用医薬の開発は、従来より種々行われている。その中でも、4-フェニルビペラジニル基を有するベンゾフラン誘導体系抗高血圧剤(降圧剤)に関しては、いくつかの報告がある。

【0003】例えば、特開昭60-202872号、特開昭61-218582号等には、α-遮断作用及びCa拮抗作用を有する抗高血圧剤として下記化2の一般式で示されるベンゾフラン誘導体が記載されている。

【0004】

【化2】

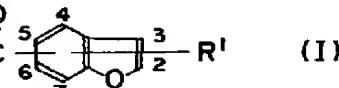


【0005】(式中、Rはアセチル基、カルバモイル

*導体及びその薬学的に許容される塩。

【化1】

2



※基、シアノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、又は1-ヒドロキシエチル基を表し、Yは水素原子、低級アルコキシ基、低級アルキル基、又はハロゲン原子を表す。)

また特開昭64-70480号にも4-フェニルビペラジニル基を有するケリノン誘導体を含むベンゾフラン誘導体がCa拮抗作用を有する抗高血圧剤として記載されている。

【0006】高血圧は、循環系疾病の重要な危険因子であるが、現在、例えば上記のような種々の抗高血圧剤の開発により、高血圧患者の血圧を下げるることは比較的容易になっている。しかし、抗高血圧剤の投与を行っても、心筋梗塞や突然死に至る率はあまり改善されていないのが現状である。

【0007】従ってこれらの率を改善できる抗高血圧剤の開発が待たれていた。一方、本発明化合物に類似した化合物としては、例えば中枢作用を有する物質として、Indian J. Chem., Sect.B, 28B(5), 385(1989)又はActa Pol. Pharm., 44(6), 497(1987)にベンゾフラン環の2-又は3-位、即ちフラン環側にω-(4-フェニルビペラジニル)アシル側鎖を有する化合物がいくつか知られているが、4-、5-、6-、又は7-位、即ちベンゼン環側にω-(4-フェニルビペラジニル)アシル側鎖を有する化合物は知らない。

【0008】

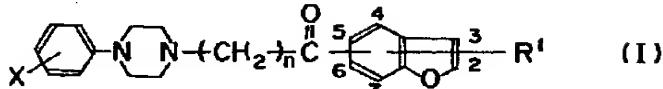
【発明が解決しようとする課題】本発明は、上記観点からなされたものであり、心筋梗塞や突然死に至る率を改善し得る医薬、特に抗高血圧剤として有効に利用可能な、ベンゼン環側にω-(4-フェニルビペラジニル)アシル側鎖を有する新規なベンゾフラン誘導体を提供することを課題とする。

【0009】

【課題を解決するための手段】本発明者らは心筋梗塞や突然死に至る率を改善するには脂質低下作用を併せ持った抗高血圧剤の開発が必要であることに注目し、従来より抗高血圧剤として知られているベンゾフラン誘導体について改良研究を重ねた結果、ベンゾフラン環のベンゼン環側、即ち4-、5-、6-、又は7-位にω-(4-フェニルビペラジニル)アシル側鎖を有する新規なベンゾフラン誘導体が、従来の例えばベンゾフラン環のフラン環側、即ち2-又は3-位にω-(4-フェニルビペラジニル)アシル側鎖を有するベンゾフラン誘導体系抗高血圧剤には全く見られなかった脂質低下作用を併せ持つことを見出し、本発明を完成した。

3

【0010】即ち本発明は、下記一般式(I)で示されるベンゾフラン誘導体及びその薬学的に許容される塩を提供するものである。



【0012】(式中、R¹は水素原子、ハロゲン原子、C₁～C₆のアルキル基、又はN'－C₁～C₆アルキルカルボヒドラゾノメチル基を表し、Xは水素原子、ハロゲン原子、C₁～C₆のアルキル基、又はC₁～C₆のアルコキシ基を表し、またnは0～10の整数を表す。)
本発明はまた、前記一般式(I)で示されるベンゾフラン誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含む、特に脂質低下性抗高血圧剤として有用な医薬組成物を提供するものである。

【0013】以下、本発明を詳細に説明する。本発明のベンゾフラン誘導体は上記一般式(I)で示される化合物であるが、一般式(I)の置換基R¹；Xが結合する基等の詳細は次の通りである。

【0014】<置換基R¹について>R¹は水素原子、ハロゲン原子、C₁～C₆のアルキル基、又はN'－C₁～C₆アルキルカルボヒドラゾノメチル基を表すが、中でも水素原子、ハロゲン原子、又はN'－C₁～C₆アルキルカルボヒドラゾノメチル基が好ましい。

【0015】なお、R¹が水素原子、ハロゲン原子、又はC₁～C₆のアルキル基である場合は、ベンゾフラン環のベンゼン環側、つまりベンゾフラン環の4-、5-、6-、又は7一位に置換していることが好ましい。また、R¹がN'－C₁～C₆アルキルカルボヒドラゾノメチル基[－CH=NNHCOR²(R²はC₁～C₆のアルキル基)]で示される。]である場合はベンゾフラン環のフラン環側、つまりベンゾフラン環の2-又は3一位に置換していることが好ましく、更に、ベンゾフラン環の2一位に置換していることがより好ましい。

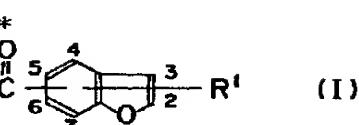
【0016】R¹がハロゲン原子である場合、ハロゲン原子としては塩素原子、臭素原子、又は弗素原子のいずれでもよいが、中でも塩素原子が好ましい。R¹がC₁～C₆のアルキル基である場合、このアルキル基としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-ブロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基等が挙げられる。

【0017】R¹がN'－C₁～C₆アルキルカルボヒドラゾノメチル基である場合、このC₁～C₆のアルキル基としては、R¹の場合と同様、メチル基、エチル基、n-ブロピル基、i-ブロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基等が挙げられる。

【0018】<置換基Xについて>Xがハロゲン原子で※50

*【0011】

【化3】



※ある場合、ハロゲン原子としては塩素原子、臭素原子、又は弗素原子のいずれでもよいが、中でも塩素原子が好ましい。
10

【0019】XがC₁～C₆のアルキル基である場合、このアルキル基としては、メチル基、エチル基、n-ブロピル基、i-ブロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基等が挙げられる。

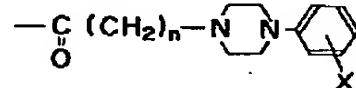
【0020】XがC₁～C₆のアルコキシ基である場合、このC₁～C₆アルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、n-ブロボキシ基、i-ブロボキシ基、n-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、n-ペントキシ基、n-ヘキソキシ基等が挙げられる。
20

【0021】またXは、ビペラジニル基に対してo-、m-、又はp-位のいずれに置換してもよいが、中でもo-位に置換していることが好ましい。nは0～10の整数であるが、好ましくは0、1又は2、更に好ましくは0又は2である。

【0022】なお、Xが結合する置換基、即ち下記化4のビペラジニルカルボニル基は、ベンゾフラン環の4-、5-、6-、又は7一位のいずれの位置に置換してもよいが、中でも5一位又は7一位に置換していることが好ましい。
30

【0023】

【化4】



【0024】本発明において、一般式(I)で示されるベンゾフラン誘導体の塩は、医薬として許容し得る鉱酸又は有機酸の塩であり、例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、酢酸塩、草酸塩、酒石酸塩、くえん酸塩、乳酸塩等が挙げられる。
40

【0025】本発明の一般式(I)で示されるベンゾフラン誘導体は、例えば次のような方法A～Dで製造することができる。なお、各方法には、反応に直接関与する反応剤の使用量については特に説明していないが、いずれも化学量論量である。

【0026】<一般式(I)の化合物の製造方法>

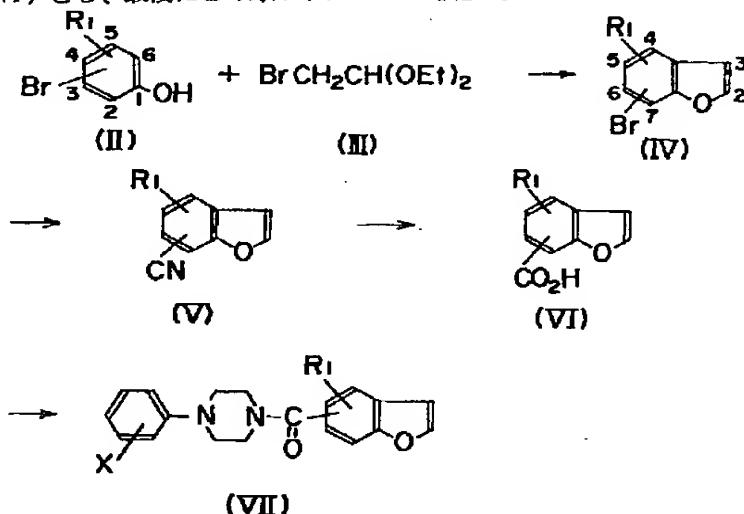
(1) 方法A：この方法は下記化5に示されるように、プロモフェノール(II)とプロモアセトアルデヒドジエチルアセタール(III)とをアルカリ条件下で反応さ

5

せ、この反応物を環化してプロモベンゾフラン(IV)とし、このプロモベンゾフランのプロモ基をシアノ基に変換してシアノベンゾフラン(V)とし、次いでこれを加水分解してカルボン酸(VI)とし、最後にこのカルボン酸をN-フェニルピペラジンと縮合させて目的化合物(VII)を得る方法である。

【0027】

【化5】



【0028】(式中、R¹は水素原子、ハロゲン原子、又はC₁～C₆のアルキル基を表し、Xは水素原子、ハロゲン原子、C₁～C₆のアルキル基、又はC₁～C₆のアルコキシ基を表す。)

この方法では、まずプロモベンゾフラン(IV)は次の2つの段階を経て製造される。

【0029】第一段階では、プロモフェノール(II)をプロモアセトアルデヒドジエチルアセタール(III)と反応させてアセタール化する。この反応は、通常、有機溶媒中、塩基の存在下に行われる。ここで使用される塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ソーティウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、トリエチルアミン等が挙げられる。また、有機溶媒としては、例えばアセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトン、メチルエチルケトン、エタノール等が挙げられる。

【0030】第一段階の反応温度及び反応時間は特に制限されず、通常、氷冷から還流までの任意の温度で15分～24時間程度反応させればよい。この反応生成物は、通常の処理手段、例えば溶媒による抽出、クロマトグラフィーによる分離、結晶化、蒸留等を行って単離又は精製した後、次の反応に使用する。なお、特に記載しないが、以下の工程又は段階で得られる反応生成物は同様な処理手段で単離又は精製するものとする（方法B～Dについても同様）。

【0031】第二段階では、得られた反応生成物（アセタール）を適当な有機溶媒中又はニートで、酸触媒の存在下、環化する。有機溶媒としては、通常、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等が使用される。

【0032】第二段階の反応温度及び反応時間は特に制限されず、通常、氷冷から還流までの任意の温度で15分～24時間程度反応させればよい。最後の目的化合物である4-フェニルピペラジニルカルボニルベンゾフラン(VII)は、このカルボン酸(VI)とN-フェニルピペラジンとを縮合させて得られる。

【0033】この工程での反応温度及び反応時間は特に制限されず、通常、氷冷から300℃までの任意の温度で15分～24時間程度反応させればよい。次にシアノベンゾフラン(V)は、このプロモベンゾフラン(IV)と金属シアノ化合物とを適当な有機溶媒中又はニートで反応させて得られる。ここで金属シアノ化合物としては、例えばシアノ化カリウム、シアノ化ナトリウム、シアノ化銅等が挙げられるが、中でもシアノ化銅が好ましい。有機溶媒としては、例えばビリジン、キノリン、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ヘキサメチルホスホルアミド(HMPA)等が使用できる。

【0034】この工程での反応温度及び反応時間は特に制限されず、通常、氷冷から300℃までの任意の温度で15分～24時間程度反応させればよい。次に、カルボン酸(VI)は、このシアノベンゾフラン(V)を酸又はアルカリで加水分解して得られる。ここで使用される酸としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、酢酸、蟻酸等が、またアルカリとしては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム等が挙げられる。これらの酸又はアルカリは水、低級アルコール（メタノール、エタノール、イソブロパノール、プロパン等）、ジオキサン、テトラヒドロフラン、有機酸（但し、酸加水分解の場合、例えばカルボン酸、スルホン酸等）及びそれらの混合物等の溶媒に溶解して使用する。

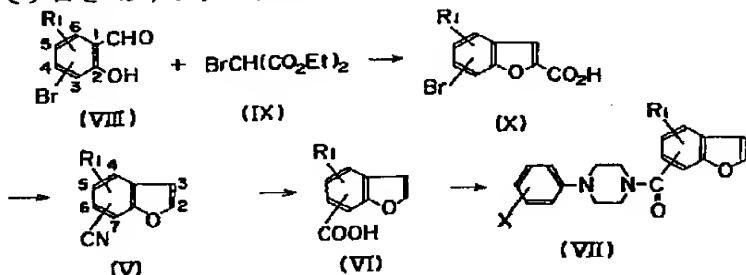
【0035】この縮合反応は、カルボン酸(VI)をいつ

※50

7

たん酸塩化物、酸無水物、エステル、アミド等のカルボン酸誘導体に導いてから、アミンと反応させるか、或は直接アミンと脱水反応させることにより、行われる。

【0036】(2) 方法B: この方法は下記化6に示されるように、プロモサリチルアルデヒド(VIII)とジエチルプロモマロネート(IX)とをアルカリ条件下で反応させ、次いで加水分解してプロモベンゾフランカルボン*



【0038】(式中、R¹は水素原子、ハロゲン原子、又はC₁～C₆のアルキル基を表し、Xは水素原子、ハロゲン原子、C₁～C₆のアルキル基、又はC₁～C₆のアルコキシ基を表す。)

この方法では、まずカルボン酸(X)はプロモサリチルアルデヒド(VIII)とジエチルプロモマロネート(IX)とを通常、有機溶媒中、塩基の存在下に反応させた後、この反応物(カルボン酸エステル)を加水分解して得られる。ここで使用される塩基、有機溶媒、及び反応条件は方法Aにおける最初の工程(プロモベンゾフラン(I V)の製造工程)の第一段階(プロモフェノールとプロモアセトアルデヒドジエチルエーテルとの反応)と同じでよい。

【0039】次に、このカルボン酸エステルを酸又はアルカリで加水分解してカルボン酸(X)とする。この加水分解反応で使用される酸又はアルカリ、溶媒、及び反応条件は前記方法Aの加水分解反応の場合と同様でよい。

【0040】次にシアノベンゾフラン(V)は、このプロモベンゾフランカルボン酸(X)を前記方法Aのプロモ体(IV)からシアノ体(V)への変換反応と同様な方法で製造することができる。但し、方法Bの場合の変換反応では同時に脱炭酸反応が起こり、目的のシアノ体

(V) が得られる。方法Bの変換反応で使用される金属シアノ化合物、有機溶媒、及び反応条件は方法Aの場合※40

* 酸(X)を得た後、このカルボン酸のプロモ基をシアノ基に変換し、更に脱炭酸してシアノ化合物(XI)とし、次にこれを方法Aの最終工程と同様な方法で、方法Aと同じ目的化合物(VII)を得る方法である。

[0037]

【化6】

→

(X)

 →

(VII)

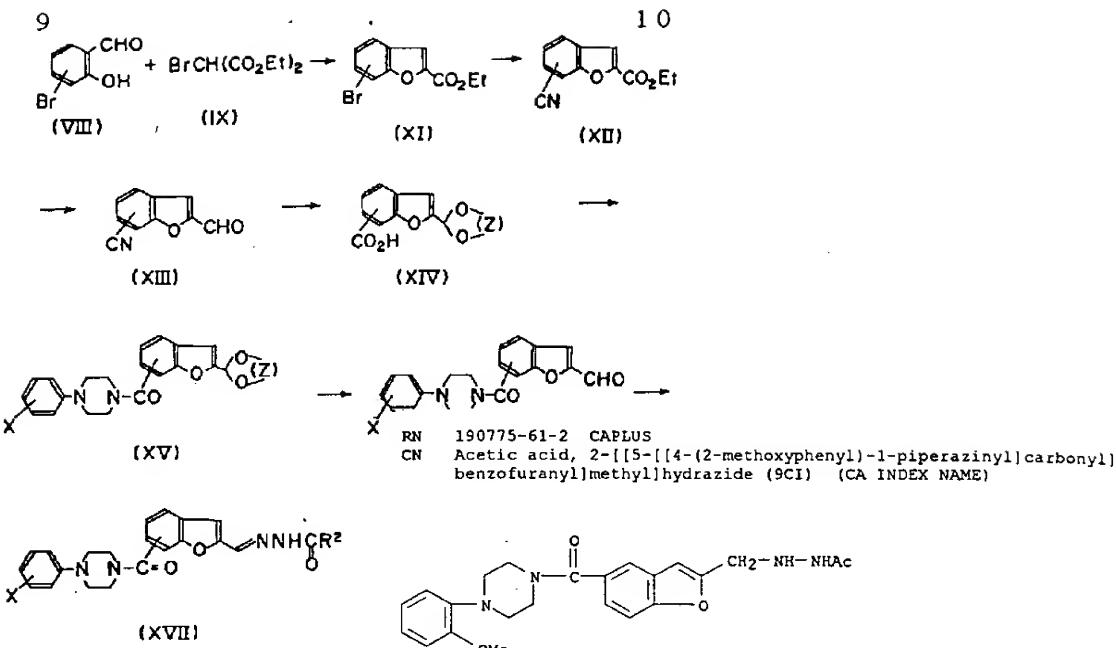
※と同様でよい。

【0041】最終目的化合物(VII)を得るまでのその後の工程は、方法Aのシアノベンゾフラン(V)の加水分解反応によるベンゾフランカルボン酸(VI)の製造工程及びこのカルボン酸(VI)とN-フェニルビペラジンとの縮合反応による4-フェニルビペラジニルカルボニルベンゾフラン(VII)の製造工程と同様な方法で行なわれる。

【0042】(3)方法C:この方法は下記化7に示されるように、プロモサリチルアルデヒド(VIII)とジエチルプロモマロネート(IX)とをアルカリ条件下で反応させ、得られたベンゾフランー2-カルボン酸エチル(XI)のプロモ基をシアノ基に変換してシアノ化合物(XII)とし、この化合物の2一位のカルボン酸エステルを2-アルデヒド体(XIII)に誘導し、次いでエチングリコール等でアセタール化してアセタール体(XIV)としてから、シアノ基を加水分解してカルボン酸(XV)とし、これをN-フェニルビペラジンでアミド化してアミド体(XVI)とし、次いでこのアミド体のアセタール基を加水分解してアルデヒド体(XVI)とした後、適当なヒドラジン化合物で目的化合物のヒドラジド(XVII)を得る方法である。

(0043)

【化7】



【0044】(式中、R²はC₁～C₆のアルキル基を表し、Xは水素原子、ハロゲン原子、C₁～C₆のアルキル基、又はC₁～C₆のアルコキシ基を表し、またZは各々置換してもよいエチレン又はプロピレン鎖を表す。)

この方法で第一工程の環化及び加水分解は、方法Bの第一工程（プロモベンゾフランカルボン酸（X）の製造工程）と同様な方法で行うことができる。また第二工程のシアノ化は、方法A及びBで述べたプロモ基のシアノ基への変換工程と同様な方法で行うことができる。

【0045】こうして得られた2-カルボン酸エステル（XII）は、下記のような通常の方法で2-アルデヒド体（XIII）に誘導することができる。例えば、エステル（XII）を、① 金属水素化物で金属アルコキシドに還元した後、加水分解して直接アルデヒド（XIII）とするか、② いったん金属水素化物でアルコールに還元した後、アルデヒド（XIII）に酸化するか、或は③ カルボン酸に加水分解してから、金属水素化物でアルコールに還元し、更にアルデヒド（XIII）に酸化することができる。ここで使用される金属水素化物としては、例えば水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウムナトリウム、トリメトキシ水素化アルミニウムリチウム、トリエトキシ水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウム等が挙げられる。これらの金属水素化物は、テトロヒドロフランのような有機溶媒中で使用することができる。なお、③の方法のように、カルボン酸をアルコールに還元する方法では、テトロヒドロフラン中で水素化アルミニウムリチウムを使用することが好ましい。また③の方法のようにカルボン酸を経由する方法では、カルボン酸を混合酸無水物に誘導してから、アルコールに還元すると、有利な場合がある。

【0046】また加水分解は、方法Bにおけるカルボン*

20* 酸エステルの加水分解工程と同様な方法で行うことができる。また酸化工程で使用される酸化剤としては、例えば二酸化マンガン、クロム酸、有機過酸化物、DMSO（ジメチルスルホキシド）等が挙げられる。

【0047】次の第四工程はこうして得られた2-アルデヒド体（XIII）のアルデヒド基を環状アセタール（XI）Vに誘導、保護した後、シアノ基を加水分解する工程である。

【0048】アルデヒド基をアセタール化する第一段階は、通常有機溶媒中、酸触媒及びジオールの存在下に行われる。ここで使用される酸触媒としては、例えぱp-トルエンスルホン酸、塩酸、硫酸、蟻酸、酢酸、陽イオン交換樹脂等が挙げられる。ジオールとしては、例えぱグリセロール、1, 3-プロパンジオール、2, 2-ジ等が挙げられる。また有機溶媒としては、例えぱベンゼン、トルエン、キシレン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、クロロホルム等が挙げられる。

【0049】この第一段階（アセタール化）の反応温度及び反応時間は特に制限されず、通常、冰冷から還流までの任意の温度で15分～24時間程度反応させればよい。次のアセタールを加水分解する第二段階は、通常、溶媒中、酸触媒の存在下で行われる。ここで使用される酸触媒としては、例えぱ塩酸、硫酸、硝酸、過塩素酸、酢酸、蟻酸、蔥酸等が挙げられる。また溶媒としては、例えぱ水、メタノール、エタノール、イソプロパノール、プロパノール、ジオキサン、テトラヒドロフラン等が使用できる。

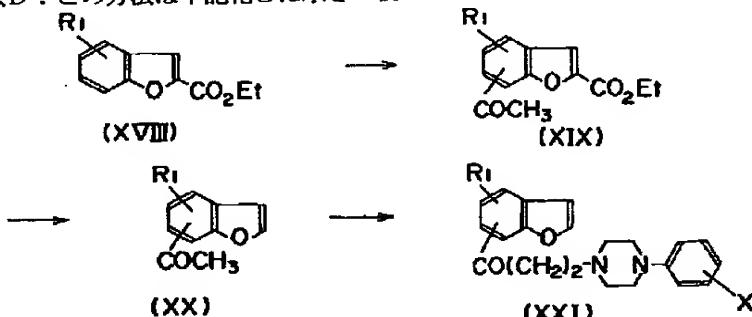
【0050】第五工程はアミド（XV）のアセタールを加水分解してアルデヒド（XVI）に戻す工程である。この工程は、前の工程の第二段階の加水分解と同じ方法で行われる。

11

【0051】最後の工程は有機溶媒中でアルデヒド(XV)にアルキル置換アシルヒドラジンを反応させてアシルヒドラジン(XVII)を得る工程である。ここで使用される有機溶媒としては、例えば酢酸、メタノール、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、ピリジン等が挙げられる。

【0052】この工程での反応温度及び反応時間は特に制限されず、通常、氷冷から還流までの任意の温度で15分～24時間程度反応させればよい。

【0053】(4) 方法D: この方法は下記化8に示さ^{*}10



【0055】(式中、R¹は水素原子、ハロゲン原子、又はC₁～C₆のアルキル基を表し、Xは水素原子、ハロゲン原子、C₁～C₆のアルキル基、又はC₁～C₆のアルコキシ基を表す。)

この方法で、第一工程のアシル化は、通常、有機溶媒中、酸触媒の存在下、2-エトキシカルボニルベンゾフラン誘導体(XVIII)と酸塩化物又は酸無水物とのフリーデルクラツ反応によって行われる。ここで使用される酸触媒としては、例えば塩化アルミニウム、塩化鉄、三塩化チタン、塩化錫、塩化亜鉛、弗化水素、硫酸、ポリ塩酸等が挙げられる。有機溶媒としては、例えばニトロベンゼン、二硫化炭素、ジクロロメタン、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等が挙げられる。

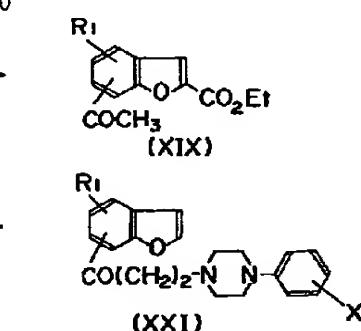
【0056】第一工程の反応温度及び反応時間は特に制限されず、通常、氷冷から還流までの任意の温度で15分～24時間程度反応させればよい。次にこうして得られたアシル体(XIX)のカルボン酸エステルは加水分解した後、脱炭酸して相当するアシル体(XX)とする。この工程の加水分解は、方法Aの加水分解工程(シアノベンゾフラン(V)を加水分解してベンゾフランカルボン酸(VI)を製造する工程)と同様な方法で行うことができる。引き続き、得られたカルボン酸を通常、有機溶媒中、銅触媒の存在下で脱炭酸する。ここで使用される有機溶媒としては、例えばN,N-ジメチルホルムアミド、キノリン等が挙げられる。脱炭酸段階の反応温度は、常温を越える高温が好ましく、特に加熱還流温度が好ましい。この場合の反応時間は特に制限されないが、通常15分～24時間程度である。

【0057】最後に、このアシル体(XX)を通常マンニッヒ反応条件下、溶媒中でN-フェニルビペラジンとホ^{*}50

*れるように、2-エトキシカルボニルベンゾフラン誘導体(XVIII)をアシル化して相当するアシル体(XIX)とし、このアシル体の2一位のエステルを加水分解した後、脱炭酸してアシル体(XX)とし、最後にこのアシル体(XX)をN-フェニルビペラジン及びホルムアルデヒド(又はパラホルムアルデヒド)とマンニッヒ反応させて目的化合物(XXI)を製造する方法である。

【0054】

【化8】



*ルムアルデヒド又はパラホルムアルデヒドと反応させて目的化合物(XXI)を製造する。ここで使用される溶媒としては、例えば水、メタノール、エタノール、n-ブロバノール、n-ブタノール、ジオキサン等が挙げられる。このマンニッヒ反応の反応温度及び反応時間は特に制限されず、通常、氷冷から還流までの任意の温度で15分～24時間程度反応させればよい。

【0058】以上のようにして製造される本発明のベンゾフラン誘導体はいずれも新規化合物で、後述する薬理作用により優れた抗高血圧作用と共に脂質低下作用を有し、従って新規な脂質低下性抗高血圧剤として有用である。

【0059】本発明の化合物を医薬として使用する際は、通常の製剤担体と共にこの化合物を投与方法に応じた製剤とすることができる。例えば、経口投与では錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等の形態に調剤される。経口投用固体製剤を調製する際は、慣用の賦形剤、結合剤、滑潤剤、着色剤、崩壊剤等を使用することができる。賦形剤としては、例えば乳糖、デンプン、タルク、ステアリン酸マグネシウム、結晶セルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース(CMC)、グリセリン、アルギン酸ナトリウム、アラビアゴム等が挙げられる。結合剤としては、例えばポリビニルアルコール(PVA)、ポリビニルエーテル、エチルセルロース、アラビアゴム、シェラック、白糖等がある。滑潤剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク等が挙げられる。着色剤としては、例えば食用黄色4号アルミニウムレーキ(タートラジン)等がある。また崩壊剤としてはヒドロキシプロビルセルロース、カルボキシメチルセルロース、デンプン類等が挙げられる。

なお錠剤として使用する場合は、浸漬、スプレー、塗布等、周知の方法で本発明の化合物をコーティングしてもよい。また液状製剤は、水性又は油性の懸濁液、溶液、シロップ、エリキシル剤等であってよく、常法に従って調製される。注射剤の場合は、本発明化合物にpH調整剤、緩衝剤、安定化剤、等張剤、局所麻酔剤等を添加し、常法に従って皮下、筋肉内、静脈内用注射剤を調製することができる。坐薬の場合は、基剤として、例えばカカオ脂、ポリエチレングリコール、ラノリン、脂肪酸トリグリセライド、ウイテプゾール（ダイナマイトイノーベル社の登録商標）等の油脂が使用できる。

【0060】こうして調製される製剤の投与量は患者の症状、体重、年齢等によって異なり、一概に決められないが、成人の場合で通常1日当たり本発明化合物が約10～2000mgの範囲になる量が好ましい。またこの場合、通常1日当たり1～4回に分けて投与することが好ましい。

【0061】

【実施例】以下に本発明化合物である一般式(I)のベンゾフラン誘導体の製造方法及びこの化合物を含む脂質低下性抗高血圧剤を実施例によって更に詳しく説明する。

【0062】

【実施例1】5-[4-(2-メトキシフェニル)ビペラジニルカルボニル]ベンゾフラン（化合物1）の製造

【0063】(1) 5-プロモベンゾフランの製造

5-プロモフェノール35.0g及びプロモジエチルアセタール40.0gをN,N-ジメチルホルムアミド100mlに溶解した溶液を水素化ナトリウム8.9gのN,N-ジメチルホルムアミド100mlの懸濁液中に氷冷下で適下した。得られた反応液を6時間加熱還流した後、室温まで冷却し、水を加えた。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残査にボリ燐酸4.5g及びベンゼン500mlを加え、2時間加熱還流した。得られた反応液を室温に冷却した後、上清をデカントして取り、残査をn-ヘキサンで洗浄して上清と合わせ、減圧留去した。残査をn-ヘキサンを溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、5-プロモベンゾフラン28.0g（収率70%）を油状物として得た。

【0064】NMR δ(CDC13) : 6.72(1H, dd), 7.24(1H, dd), 7.42(1H, d), 7.57(1H, d), 7.63(1H, d)

【0065】(2) 5-シアノベンゾフランの製造

前記(1)で得られた5-プロモベンゾフラン18.0g及びシアン化銅9.6gをN,N-ジメチルホルムアミド50mlに溶解した溶液を6時間還流した。得られた反応液を室温まで冷却した後、水を加え、析出した固

体を沪取し、水洗した。この固体に水30ml及びエチレンジアミン18mlを加え、水層をクロロホルムで3回抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残査をn-ヘキサン～酢酸エチル混合溶媒（容量比で10:1）を溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。次いで目的物を含む画分を減圧濃縮し、析出する結晶として5-シアノベンゾフラン9.1g（収率72%）を得た。

【0066】融点: 87～88°C

10 NMR δ(CDC13) : 6.72-6.73(1H, dd), 7.26(2H, s), 7.42(1H, d), 7.96(1H, d)

【0067】(3) 5-ベンゾフランカルボン酸の製造
前記(2)で得られた5-シアノベンゾフラン13.0gと水酸化カリウム12.0gとの混合物にエチレンギリコール100ml及び水100mlを加え、2時間加熱還流した。得られた反応液を室温まで冷却した後、濃塩酸で酸性にし、水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮して5-ベンゾフランカルボン酸の結晶13.5g（収率91%）を得た。

【0068】融点: 168～172°C

NMR δ(CDC13) : 6.88(1H, d), 7.57(1H, d), 7.71(1H, d), 8.10(1H, d), 8.45(1H, d)

【0069】(4) 5-[4-(2-メトキシフェニル)ビペラジニルカルボニル]ベンゾフランの製造

前記(3)で得られた5-ベンゾフランカルボン酸2.0gを1,2-ジクロロエタン10mlに懸濁させた懸濁液にN,N-ジメチルホルムアミド0.1ml及びチオニルクロライド1.8gを加え、1時間加熱還流した。溶媒を減圧留去した後、残査にジクロロメタンを加えて溶液とし、この溶液を1-(2-メトキシフェニル)ビペラジン2.8g及びトリエチルアミン1.6gをジクロロメタン10mlに溶解した溶液に氷冷下に適下し、室温で1時間攪拌した。得られた反応液に水を加え、これを酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残査をn-ヘキサン～酢酸エチル混合溶媒

40 (容量比で2:1)を溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した後、前記n-ヘキサン～酢酸エチル混合溶媒から再結晶して5-[4-(2-メトキシフェニル)ビペラジニルカルボニル]ベンゾフラン3.5g（収率86%）を得た。

【0070】融点: 121～124°C

NMR δ(CDC13) : 3.08(4H, br s), 3.69(2H, br s), 3.87(3H, s), 4.00(2H, br s), 6.81(1H, d), 6.81-6.92(3H, m), 6.92-6.94(1H, m), 7.37(1

50 m), 7.37(1H, m), 7.37(1H, m)

15

H, d), 7.42(1H, d), 7.72(1H, d)

【0071】

【実施例2】 5-(4-フェニルビペラジニルカルボニル)ベンゾフラン(化合物2)・塩酸塩の製造

5-ベンゾフランカルボン酸を600mgと、1-(2-メトキシフェニル)ビペラジン2.8gの代わりに1-フェニルビペラジン540mgとを用いて実施例1の(4)と同様な方法で5-(4-フェニルビペラジニルカルボニル)ベンゾフラン610mg(収率64%)を製造した。

【0072】次にこの5-(4-フェニルビペラジニルカルボニル)ベンゾフラン610mgを酢酸エチルに溶解して溶液とし、この溶液に7%塩化水素含有酢酸エチル溶液を加え、析出した固体を沪取して5-(4-フェニルビペラジニルカルボニル)ベンゾフラン・塩酸塩90mgを得た。

【0073】融点: 170~172°C

NMR δ(DMSO-d₆): 3.35(4H, br s), 3.72(4H, br s), 7.03(2H, m), 7.33~7.44(5H, m), 7.68(1H, d), 7.99(1H, d), 8.09(1H, d)

【0074】

【実施例3】 5-[4-(3-クロロフェニル)ビペラジニルカルボニル]ベンゾフラン(化合物3)・塩酸塩の製造

5-ベンゾフランカルボン酸を600mgと、1-(2-メトキシフェニル)ビペラジン2.8gの代わりに1-(3-クロロフェニル)ビペラジン650mgとを用いて実施例1の(4)と同様な方法で5-[4-(3-クロロフェニル)ビペラジニルカルボニル]ベンゾフラン460mg(収率41%)を製造した。

【0075】次にこの5-[4-(3-クロロフェニル)ビペラジニルカルボニル]ベンゾフラン460mgを酢酸エチルに溶解して溶液とし、この溶液に7%塩化水素含有酢酸エチル溶液を加え、析出した固体を沪取して5-[4-(3-クロロフェニル)ビペラジニルカルボニル]ベンゾフラン・塩酸塩510mgを得た。

【0076】融点: 168~170°C

NMR δ(DMSO-d₆): 3.24(4H, br s), 3.60(4H, br s), 6.84(1H, d), 6.94~7.02(3H, m), 7.19(1H, t), 7.38(1H, dd), 7.67(1H, d), 7.76(1H, d), 8.09(1H, d)

【0077】

【実施例4】 5-[4-(4-メトキシフェニル)ビペラジニルカルボニル]ベンゾフラン(化合物4)の製造

5-ベンゾフランカルボン酸を0.95gと、1-(2-

16

-メトキシフェニル)ビペラジン2.8gの代わりに1-(4-メトキシフェニル)ビペラジン1.20gとを用いて実施例1の(4)と同様な方法で5-[4-(4-メトキシフェニル)ビペラジニルカルボニル]ベンゾフラン1.30g(収率73%)を製造した。

【0078】融点: 125~126°C

NMR δ(CDCI₃): 3.09(4H, br s), 3.77(3H, s), 3.84(4H, br s), 6.81~6.94(5H, m)

10 7.40(1H, dd), 7.55(1H, d), 7.71(1H, dd)

【0079】

【実施例5】 5-[4-(2-クロロフェニル)ビペラジニルカルボニル]ベンゾフラン(化合物5)の製造
5-ベンゾフランカルボン酸を2.5gと、1-(2-メトキシフェニル)ビペラジン2.8gの代わりに1-(2-クロロフェニル)ビペラジン3.0gとを用いて実施例1の(4)と同様な方法で5-[4-(2-クロロフェニル)ビペラジニルカルボニル]ベンゾフラン5

20 00mg(収率36%)を製造した。

【0080】融点: 175~176°C

NMR δ(CDCI₃): 3.06(4H, br s), 3.71(2H, br s), 3.96(2H, br s), 6.82(1H, d), 6.82~7.01(2H, m), 7.01~7.21(2H, m), 7.24~7.27(2H, m), 7.36~7.42(2H, m), 7.56(1H, dd), 7.69(1H, d), 7.71(1H, d)

【0081】

30 【実施例6】 7-[4-(2-メトキシフェニル)ビペラジニルカルボニル]ベンゾフラン(化合物6)の製造

【0082】(1) 7-ブロモベンゾフランの製造

5-ブロモフェノール35.0gの代わりに2-ブロモフェノール25.0gと、ブロモジエチルアセタール28.6gとを用いて実施例1の(1)と同様な方法で7-ブロモベンゾフラン16.1g(収率58%)を油状物として得た。

【0083】NMR δ(CDCI₃): 6.83(1

40 H, d), 7.11(1H, dd), 7.46(1H, d), 7.53(1H, d), 7.68(1H, d)

【0084】(2) 7-シアノベンゾフランの製造

5-ブロモベンゾフラン18.0gの代わりに前記(1)で得られた7-ブロモベンゾフラン15.0gと、シアノ化銅8.0gとを用いて実施例1の(2)と同様な方法で7-シアノベンゾフラン9.8g(収率90%)を製造した。

【0085】融点: 57~58°C

NMR δ(CDCI₃): 6.88(1H, d), 7.32(1H, dd), 7.61(1H, dd), 7.76

50

17

(1H, d), 7.85(1H, dd)

【0086】(3) 7-ベンゾフランカルボン酸の製造

5-シアノベンゾフラン13.0gの代わりに前記

(2) で得られた7-シアノベンゾフラン9.8gを用いて実施例1の(3)と同様な方法で7-ベンゾフランカルボン酸10.3g(収率92%)を製造した。

【0087】融点: 160~161°C

NMR δ(DMSO-d₆): 7.08(1H, d), 7.38(1H, dd), 7.88(1H, d), 7.94(1H, d), 8.13(1H, d), 13.20(1H, brs)

【0088】(4) 7-[4-(2-メトキシフェニル)ビペラジニルカルボニル]ベンゾフランの製造

5-ベンゾフランカルボン酸2.0gの代わりに前記(3)で得られた7-ベンゾフランカルボン酸500mgを用いて実施例1の(4)と同様な方法で目的の7-[4-(2-メトキシフェニル)ビペラジニルカルボニル]ベンゾフラン730mg(収率70%)を製造した。

【0089】融点: 91~92°C

NMR δ(CDCI₃): 3.04(2H, brs), 3.21(2H, brs), 3.55(2H, brs), 3.87(3H, s), 4.09(2H, brs), 6.82(1H, d), 6.88~7.05(4H, m), 7.30(1H, dd), 7.41(1H, d), 7.66~7.68(2H, m)

【0090】

【実施例7】5-クロロ-7-[4-(2-メトキシフェニル)ビペラジニルカルボニル]ベンゾフラン(化合物7)の製造

(1) 5-クロロ-7-ブロモベンゾフラン-2-カルボン酸の製造
3-ブロモ-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド25.0g、ジエチルブロモマロネート50.7g、及び炭酸カリウム44.0gをメチルエチルケトン110ml中で5時間加熱還流した。冷却後、析出した塩を沪去し、沪液を減圧留去して54gの残査を得た。これを10%硫酸水300ml及び酢酸エチル300mlで順次抽出し、水層を更に酢酸エチル150mlで2回抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水375mlで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを沪去後、溶媒を減圧留去して80gの残査を得た。これにエタノール性10%水酸化カリウム水溶液250mlを加え、1時間加熱還流した後、エタノールを減圧留去した。更に、これに3lの水を加え、加熱溶解した後、熱時濃塩酸を加え、析出した結晶を沪取した。この結晶を水625mlで洗浄後、沪取、乾燥して5-クロロ-7-ブロモベンゾフラン-2-カルボン酸24.2g(収率83%)を得た。

【0091】融点: 204~205°C

18

NMR δ(DMSO-d₆): 7.69(1H, s), 7.87(2H, s)

【0092】(2) 5-クロロ-7-シアノベンゾフランの製造

5-ブロモベンゾフラン18.0gの代わりに前記

(1) で得られた5-クロロ-7-ブロモベンゾフラン-2-カルボン酸を18.0gと、シアノ化銅8.2gとを用いて実施例1の(2)と同様な方法で5-クロロ-7-シアノベンゾフラン6.6g(収率57%)を得た。

【0093】融点: 133~134°C

NMR δ(CDCI₃): 6.84(1H, d), 7.58(1H, d), 7.80(1H, d), 7.82(1H, d)

【0094】(3) 5-クロロ-7-ベンゾフランカルボン酸の製造

5-シアノベンゾフラン13.0gの代わりに前記

(2) で得られた5-クロロ-7-シアノベンゾフラン5.8gを用いて実施例1の(3)と同様な方法で5-クロロ-7-ベンゾフランカルボン酸5.8g(収率90%)を製造した。

【0095】融点: 215~216°C

NMR δ(DMSO-d₆): 7.04(1H, d), 7.76(1H, d), 8.01(1H, d), 8.18(1H, d), 13.51(1H, brs)

【0096】(4) 5-クロロ-7-[4-(2-メトキシフェニル)ビペラジニルカルボニル]ベンゾフランの製造

5-ベンゾフランカルボン酸2.0gの代わりに前記

(3) で得られた5-クロロ-7-ベンゾフランカルボン酸500mgを用いて実施例1の(4)と同様な方法で目的の5-クロロ-7-[4-(2-メトキシフェニル)ビペラジニルカルボニル]ベンゾフラン670mg(収率71%)を製造した。

【0097】融点: 139~141°C

NMR δ(CDCI₃): 3.03(2H, brt), 3.19(2H, brt), 3.54(2H, brt), 3.87(3H, s), 4.06(2H, brt), 6.78(1H, d), 6.87~7.08(4H, m), 7.38(1H, d), 7.63(1H, d), 7.69(1H, d)

【0098】

【実施例8】2-(N'-アセチルヒドラゾノ)メチル-5-[4-(2-メトキシフェニル)ビペラジニルカルボニル]ベンゾフラン(化合物8)の製造

【0099】(1) 5-ブロモ-2-エトキシカルボニルベンゾフランの製造

5-ブロモ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド25.0g、ジエチルブロモマロネート50.0g、及び炭酸カリウム51.4gをメチルエチルケトン100ml中で

50

5時間加熱還流した。冷却後、析出した塩を沪去し、沪液を減圧留去し、得られた残査を10%硫酸水300ml及び酢酸エチル300mlで順次抽出し、水層を更に酢酸エチル150mlで2回抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水375mlで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを沪去後、溶媒を減圧留去し、得られた残査をn-ヘキサン～酢酸エチル混合溶媒(容量比で20:1)を溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離して5-ブロモ-2-エトキシカルボニルベンゾフラン28.2g(収率90%)を得た。

【0100】融点：59～60°C

NMR δ(CDC1₃) : 1.42(3H, t), 4.44(2H, q)
7.45(1H, s), 7.46(1H, d)
7.53(1H, dd), 7.81(1H, d)

【0101】(2) 5-シアノ-2-エトキシカルボニルベンゾフランの製造

5-ブロモベンゾフラン18.0gの代わりに前記

(1)で得られた5-ブロモベンゾフラン-2-エトキシカルボニルベンゾフランを13.0gと、シアノ化銅5.1gとを用いて実施例1の(2)と同様な方法で5-シアノ-2-エトキシカルボニルベンゾフラン11.1g(収率47%)を油状物として得た。

【0102】NMR δ(CDC1₃) : 1.44(3H, t), 4.47(2H, q), 7.57(1H, s), 7.71(2H, m), 8.07(1H, d)

【0103】(3) 5-シアノ-2-ヒドロキシメチルベンゾフランの製造

前記(2)で得られた5-シアノ-2-エトキシカルボニルベンゾフラン11.1g及び水酸化ナトリウム2.1gに水50ml及びエタノール50mlを加え、1時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、エタノールを留去し、残査を水に溶解した。この溶液に濃塩酸を加えた後、テトラヒドロフランで抽出した。このテトラヒドロフラン溶液を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、10.0gの残査を得た。残査にトリエチルアミン12.3ml及びテトラヒドロフラン200mlを加え、氷冷下クロロ炭酸エチルを適下した後、30分間室温で攪拌した。析出したトリエチルアミン塩酸塩を沪去し、沪液(テトラヒドロフラン溶液)を、水素化ほう素ナトリウム6.1gの水200ml溶液に氷冷下適下し、室温で3時間攪拌した。得られた反応液に氷冷下1N塩酸300mlを適下し、水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残査をn-ヘキサン～酢酸エチル混合溶媒(容量比で1:1)を溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して5-シアノ-2-ヒドロキシメチルベンゾフラン5.8g(収率62%)を得た。

【0104】融点：105～108°C

NMR δ(CDC1₃) : 2.06(1H, brs), 4.82(2H, s), 6.74(1H, s), 7.55(1H, s), 7.90(1H, s)

【0105】(4) 2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-5-ベンゾフランカルボン酸の製造

ビリジン32mlのジクロロメタン400ml溶液にクロム酸20.0gを加え、15分後に前記(3)で得られた5-シアノ-2-ヒドロキシメチルベンゾフラン

5.8gを加え、室温で15分間攪拌した。上清をデカントして取り、残査をジクロロメタンで洗浄し、この溶液を上清と合わせて1N水酸化ナトリウム溶液、1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水で順次洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残査をトルエン100ml、エチレングリコール3.10g、p-トルエンスルホン酸100mgを加え、ディーン・スタークトラップで水を除きながら、2時間加熱還流した。得られた反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残査にエチレングリコール60ml、水60ml、及び水酸化カリウム6.60gを加え、1時間加熱還流した。得られた反応液を氷冷下1N塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去し、n-ヘキサン～酢酸エチル混合溶媒で再結晶して2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-5-ベンゾフランカルボン酸4.30g(収率55%)を得た。

【0106】融点：300°C以上
NMR δ(CDC1₃) : 4.10-4.21(4H, m), 6.11(1H, s), 6.91(1H, s), 7.54(1H, d)

【0107】(5) 2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-5-[4-(2-メトキシフェニル)ビペラジニルカルボニル]ベンゾフランの製造

前記(4)で得られた2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-5-ベンゾフランカルボン590mgにカルボジイミダゾール410mgを加え、室温で1時間攪拌した後、1-(2-メトキシフェニル)ビペラジン490mgを加え、室温で更に1時間攪拌した。得られた反応液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残査をn-ヘキサン～酢酸エチル混合溶媒(容量比で1:1)を溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-5-[4-(2-メトキシフェニル)ビペラジニルカルボニル]ベンゾフラン430mg(収率43%)を得た。

【0108】NMR δ(CDC1₃) : 3.02(4

21

H, brs), 3. 63(2H, brs), 3. 88(3 H, s), 3. 98(2H, brs), 4. 09-4. 2 0(4H, m), 6. 10(1H, s), 6. 85-6. 94(3H, m), 7. 02-7. 10(1H, m), 7. 40(1H, d), 7. 53(1H, d), 7. 69(1H, s)

【0109】(6) 2-(N'-アセチルヒドラゾノ)メチル-5-[4-(2-メトキシフェニル)ビペラジニルカルボニル]ベンゾフランの製造

前記(5)で得られた2-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-5-[4-(2-メトキシフェニル)ビペラジニルカルボニル]ベンゾフラン430mgにエタノール20ml及び1N塩酸10mlを加え、50°Cで1時間加熱した後、溶媒を留去して飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を徐々に加えた。水層を酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残査にアセチルヒドラジン90mgを加え、エタノール5ml中で時間加熱還流した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残査をジクロロメタン-メタノール混合溶媒(容量比で20:1)を溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的の2-(N'-アセチルヒドラゾノ)メチル-5-[4-(2-メトキシフェニル)ビペラジニルカルボニル]ベンゾフラン300mg(収率60%)を得た。

【0110】融点: 194~195°C

NMR δ(CDC13): 1. 65(3H, s), 2. 44(3H, s), 3. 10(4H, brs), 3. 65(2H, brs), 4. 02(2H, brs), 6. 88-7. 02(5H, m), 7. 48(1H, d), 7. 54(1H, d), 7. 72(1H, s), 7. 82(1H, s), 10. 01(1H, brs)

【0111】

【実施例9】5-[3-(4-(2-メトキシフェニル)ビペラジニル)プロピオニル]ベンゾフラン(化合物9)の製造

(1) 5-アセチル-2-エトキシカルボニルベンゾフランの製造

2-エトキシカルボニルベンゾフラン10. 0gと、アセチルクロライド41. 0gのジクロロメタン100ml溶液を氷冷下、塩化アルミニウム53. 0gのジクロロメタン200ml懸濁液に適下し、1時間室温で攪拌した後、12時間加熱還流した。得られた反応液を氷水に徐々に加えた。この反応処理液を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残査をn-ヘキサン-酢酸エチル混合溶媒(容量比で10:1)を溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して5-アセチル-2-エトキシカルボニルベンゾフラン1. 0gを油状物として得た。

22

【0112】NMR δ(CDC13): 1. 45(3H, t), 2. 68(3H, s), 4. 47(2H, q), 7. 60(1H, s), 7. 64(1H, s), 8. 09(1H, d), 8. 33(1H, d)

【0113】(2) 5-アセチルベンゾフランの製造

前記(1)で得られた5-アセチル-2-エトキシカルボニルベンゾフラン3. 15g及び水酸化ナトリウム1. 14gにエタノール15ml及び水15mlを加え、1時間加熱還流した。得られた反応液を1N塩酸で酸性にし、析出した結晶を沪取し、水洗した。この結晶に銅粉100mg及びキノリン10mlを加え、1時間加熱還流した。得られた反応液を冷却後、酢酸エチルを加え、有機層を6N塩酸で3回、次いで飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残査をn-ヘキサン-酢酸エチル混合溶媒(容量比で10:1)を溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して5-アセチルベンゾフラン850mgの結晶を得た。

【0114】融点: 39~41°C

NMR δ(CDC13): 2. 66(3H, s), 6. 86(1H, s), 7. 54(1H, d), 7. 69(1H, s), 7. 95(1H, d), 8. 26(1H, s)

【0115】(3) 5-[3-(4-(2-メトキシフェニル)ビペラジニル)プロピオニル]ベンゾフランの製造

1-(2-メトキシフェニル)ビペラジン1. 70gのエタノール10ml溶液に濃塩酸1. 5mlを加え、室温で1時間攪拌後、溶媒を減圧留去した。得られた残査にパラホルムアルデヒド600mg、濃塩酸0. 02ml

1. 及び前記(2)で得られた5-アセチルベンゾフラン1. 08gの95%エタノール10ml溶液を加え、10時間加熱還流した。得られた反応液を冷却した後、溶媒を留去し、残査を1N水酸化ナトリウムで希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残査をn-ヘキサン-酢酸エチル混合溶媒(容量比で2:1)を溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して目的の5-[3-(4-(2-メトキシフェニル)ビペラジニル)プロピオニル]ベンゾフランの結晶1. 45g(収率69%)を得た。

【0116】融点: 132~133°C

NMR δ(CDC13): 2. 77(4H, brs), 2. 96(2H, t), 3. 13(4H, brs), 3. 31(2H, t), 3. 87(3H, s), 6. 85-6. 92(2H, m), 6. 94-7. 03(3H, m), 7. 56(1H, d), 7. 70(1H, d), 7. 98(1H, dd), 8. 29(1H, d)

一方、参考例として化4の置換基が2-、又は3-位に結合したベンゾフラン誘導体(従来品)を次のようにし

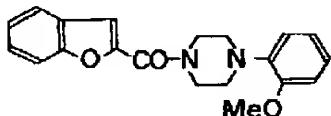
て製造した。

【0117】

【参考例1】 下記化9の2-[4-(2-メトキシフェニル)ビペラジニルカルボニル]ベンゾフラン(化合物10)の製造

【0118】

【化9】



10

【0119】 5-ベンゾフランカルボン酸2.0gの代わりに2-ベンゾフランカルボン酸810mgと、1-(2-メトキシフェニル)ビペラジン1.13gとを用い、また再結晶溶媒としてメタノールを用いて実施例1の(4)と同様の方法で2-[4-(2-メトキシフェニル)ビペラジニルカルボニル]ベンゾフラン1.54g(収率92%)を製造した。

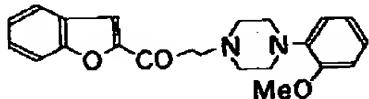
【0120】融点: 161~163°C

【0121】

【参考例2】 下記化10の2-[3-(4-(2-メトキシフェニル)ビペラジニル)プロピオニル]ベンゾフラン・2塩酸塩(化合物11)の製造

【0122】

【化10】



【0123】 1-(2-メトキシフェニル)ビペラジン1.26gと、5-アセチルベンゾフラン1.08gの代わりに2-アセチルベンゾフラン800mgと、パラホルムアルデヒド440mgとを用いて実施例9の(3)と同様な方法で2-[3-(4-(2-メトキシフェニル)ビペラジニル)プロピオニル]ベンゾフランを製造した後、これを塩化水素含有酢酸エチル溶液で処理して2塩酸塩の結晶1.17g(収率59%)を得た。

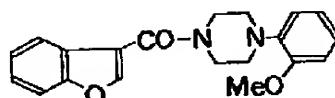
* 【0124】融点: 185~187°C

【0125】

【参考例3】 下記化11の3-[4-(2-メトキシフェニル)ビペラジニルカルボニル]ベンゾフラン・塩酸塩(化合物12)の製造

【0126】

【化11】



10

【0127】 5-ベンゾフランカルボン酸2.0gの代わりに3-ベンゾフランカルボン酸370mgと、1-(2-メトキシフェニル)ビペラジン520mgとを用い、実施例1の(4)と同様の方法で3-[4-(2-メトキシフェニル)ビペラジニルカルボニル]ベンゾフランを製造した後、これを塩化水素含有酢酸エチル溶液で処理して塩酸塩の結晶720mg(収率85%)を得た。

20 【0128】融点: 205~207°C

次に以上のようにして得られたベンゾフラン誘導体の抗高血圧作用及び脂質低下作用について下記試験を行った。

【0129】

【試験例1】 抗高血圧作用の試験

試験前日にエーテル麻酔下で高血圧自然発症ラット(SHR)の尾動脈より腹部大動脈内に血圧測定用のポリエチレンカテーテルを挿入した後、個別ケージに入れ、尾を固定した。無麻酔下、半拘束状態で血圧を圧トランスデューサー(TP-400T; 日本光電社製)を用いて測定した。心拍数は血圧の静脈より心拍計(AT-601G; 日本光電社製)を用いて求めた。

30 【0130】試験化合物をTween80(シグマ社製界面活性剤の商品名)の1.5%水溶液に懸濁し、10ml/kgの用量でSHRに経口投与した。結果を表1に示す。

【0131】

【表1】

化合物 No.	用 量(mg/kg, p.o.)	最 大 降 壓 量* (mmHg)
1	30	-27.9±12.7
	100	-62.3±7.0
9	3	-18.5±3.9
	10	-64.1±7.2

*投与前を0とした変化量で、平均値±S.E.

【0132】この表から判るように、本発明の試験化合物※50※物はSHRの血圧を用量依存的に降下させた。

【0133】これに対し、2-、又は3-位の置換体である参考例の化合物10、11、12は公知の化合物であるが、100mg/kgの用量でもSHRの血圧を変化させることはできなかった。

【0134】

【試験例2】高抗脂血症作用の試験

6週齢のゴールデンシリアンハムスターを1群6~8匹で用い、高抗脂血症作用の試験を行った。試験化合物を投与する投与群及び試験化合物を投与しない対照群にはコレステロール1%及びコール酸0.5%含有飼料(オリエンタル酵母工業社製)を与えた。高脂血症を起こさせた。また無処置対照群として正常固体飼料【MF(オリエンタル酵母工業社製)】を用いた。

$$TC\text{上昇抑制率} = 100 - \frac{(試験化合物投与群TC - 無処置対照群TC)}{(対照群TC - 無処置対照群TC)} \times 100$$

【0137】結果を表2に示す。

【0138】

*エンタル酵母工業社製)】を与えた群を用意した。

【0135】試験化合物はTween80の1.5%水溶液に懸濁した。溶媒又は試験化合物はコレステロール含有飼料に変えると同時に投与を開始し、1日1回10mg/kgの用量で5日間経口投与した。最終投与後、3時間目にネンブタール麻酔下で腹部下行大静脈より採血し、血清を採取して血清中の総コレステロール(TC)をアッセイキット(協和メデックス社製)を用いて酵素法により測定し、TC上昇抑制率を下記式から算出した。

【0136】

【数1】

※【表2】

※

化合物 No.	用 量(mg/kg, p.o.)	例 数	TC上昇抑制率 (%)
1	30	6	0
	100	8	51
9	10	6	36
	30	7	66

【0139】この表から判るように、本発明の試験化合物は用量依存的にTC上昇を抑制した。

【0140】

【発明の効果】本発明のベンゾフラン誘導体は、優れた抗高血圧作用と共に、高脂質低下作用を有するので、優れた抗高血圧剤としてばかりでなく、狭心症、心筋梗塞、心不全等の虚血性疾患の予防又は治療薬として有用である。

★抗高血圧作用と共に、高脂質低下作用を有するので、優れた抗高血圧剤としてばかりでなく、狭心症、心筋梗塞、心不全等の虚血性疾患の予防又は治療薬として有用である。

フロントページの続き

(51) Int.Cl. 6
C 07 D 307/81

識別記号 施内整理番号

F I
C 07 D 307/81

技術表示箇所

(72) 発明者 内田 晶子

神奈川県横浜市緑区鴨志田町1000番地三菱化成株式会社総合研究所内

(72) 発明者 謝 人明

中華人民共和国西安市西華門20号陝西省中医業研究院内

(72) 発明者 宮嶋 千玲

神奈川県横浜市緑区鴨志田町1000番地三菱化成株式会社総合研究所内

(72) 発明者 湯 臣康

中華人民共和国西安市西華門20号陝西省中医業研究院内

(72) 発明者 高柳 久男

神奈川県横浜市緑区鴨志田町1000番地三菱化成株式会社総合研究所内

(72) 発明者 許 青媛

中華人民共和国西安市西華門20号陝西省中医業研究院内

(72) 発明者 王 長岱

神奈川県横浜市緑区鴨志田町1000番地三菱化成株式会社総合研究所内

(72) 発明者 王 長岱

中華人民共和国西安市西華門20号陝西省中医業研究院内

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number : **09-124631**
 (43) Date of publication of application : **13.05.1997**

(51) Int.CI. **C07D307/79**
A61K 31/495
A61K 31/495
A61K 31/495
A61K 31/495
C07D307/81

(21) Application number : 06-011935	(71) Applicant : SHANXI CHUIYAKU KENKYUIN MITSUBISHI CHEM CORP
(22) Date of filing : 03.02.1994	(72) Inventor : TAKASHIMA JUNKO UCHIDA AKIKO MIYAJIMA KAZUTAMA TAKAYANAGI HISAO SHA JINMEI TO SHINKO KYO SEIEN O CHOTAI

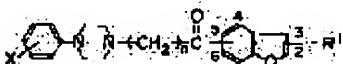
(54) BENZOFURAN DERIVATIVE AND MEDICINAL COMPOSITION CONTAINING THE SAME

(57) Abstract:

PURPOSE: To obtain a new benzofuran derivative having ω-(4-phenylpiperadinyl) acyl side chain on the benzene ring side, useful as a medicine capable of improving a ratio causing cardiac infarction or unexpected death, especially an antihypertensive agent.

CONSTITUTION: This benzofuran derivative is represented by formula I [R1 is H, a halogen, an alkyl or an N'-1-6C alkylcarbohydrazonomethyl; X is H, a halogen, a 1-6C alkyl or a 1-6C alkoxy; (n) is 0-10], e.g.

5-[4-(2-methoxyphenyl) piperazinylcarbonyl]benzofuran. The compound of formula I, e.g. the compound of formula I in which (n) is 0 is obtained by reacting a bromophenol of formula II with a bromoacetaldehyde diethyl acetal of formula III under alkaline conditions, cyclizing the resultant compound to afford bromobenzofuran of formula IV, changing bromo group to cyano group to provide cyanobenzofuran, hydrolyzing the compound to afford a carboxylic acid of formula V and finally condensing the carboxylic acid of formula V with N-phenylpiperazine.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]
[Date of sending the examiner's decision of rejection]
[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]
[Date of final disposal for application]
[Patent number]
[Date of registration]
[Number of appeal against examiner's decision of rejection]
[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]
[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

JAPANESE [JP,09-124631,A]

CLAIMS DETAILED DESCRIPTION TECHNICAL FIELD PRIOR ART EFFECT OF THE INVENTION TECHNICAL PROBLEM MEANS EXAMPLE

[Translation done.]

*** NOTICES ***

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

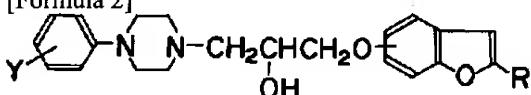
DETAILED DESCRIPTION**[Detailed Description of the Invention]****[0001]**

[Industrial Application] a benzofuran derivative with a new this invention, and the physic constituent containing it -- it is related with a lipid fall nature antihypertensive in detail

[0002]

[Description of the Prior Art] Development of the physic for circulatory organs which makes a benzofuran derivative an active principle is performed variously conventionally. Also in it, there are some reports about the benzofuran derivative system antihypertensive (hypotensor) which has 4-phenyl piperazinyl machine.

[0003] For example, the benzofuran derivative shown by the general formula of the following-izing 2 as an antihypertensive which has alpha-interception operation and calcium antagonism is indicated by JP,60-202872,A and JP,61-218582,A.

[0004]**[Formula 2]**

[0005] (R expresses an acetyl group, a carbamoyl group, a cyano group, a low-grade alkoxy carbonyl group, a carboxyl group, or 1-hydroxyethyl machine among a formula, and Y expresses a hydrogen atom, a lower alkoxy group, a low-grade alkyl group, or a halogen atom.)

Moreover, the benzofuran derivative which contains also in JP,64-70480,A the dog non derivative which has 4-phenyl piperazinyl machine is indicated as an antihypertensive which has calcium antagonism.

[0006] Although high blood pressure is the important risk factor of the circulatory system illness, it is comparatively easy by development of present, for example, the above various antihypertensives, to lower the blood pressure of the hypertensive. However, even if it prescribes an antihypertensive for the patient, the present condition is that the rate which results in myocardial infarction or sudden death seldom improves.

[0007] Therefore, it waited for development of the antihypertensive which can improve these rates. As a compound similar to this invention compound on the other hand As matter which has central action, for example, Indian J.Chem., Sect.B, 28B (5), Although some compounds which have omega-(4-phenyl piperazinyl) acyl side chain in 385 (1989) or Acta.Pol.Pharm., 44 (6), and 497 (1987) at 2- [of a benzofuran ring] or 3-grade, i.e., furan ring, side are known The compound which has omega-(4-phenyl piperazinyl) acyl side chain in 4-, 5-, 6-, or 7-grade, i.e., the benzene ring, side is not known.

[0008]

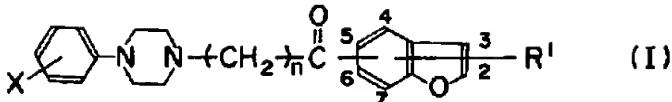
[Problem(s) to be Solved by the Invention] this invention is made from the above-mentioned viewpoint, and makes it a technical problem effectively to offer the physic which can improve the rate which results in myocardial infarction or sudden death, and the new benzofuran derivative which can be used and which has omega-(4-phenyl piperazinyl) acyl side chain in a benzene ring side especially as an antihypertensive.

[0009]

[Means for Solving the Problem] This invention persons note that the antihypertensive having hypolipidemic action needs to be developed to improve the rate which results in myocardial infarction or sudden death. The result which repeated improvement research about the benzofuran derivative conventionally known as an antihypertensive, The new benzofuran derivative which has omega-(4-phenyl piperazinyl) acyl side chain in the benzene ring side of a benzofuran ring, i.e., 4-, 5-, 6-, or 7-grades It found out having the hypolipidemic action which was not seen at all in the benzofuran derivative system antihypertensive which has omega-(4-phenyl piperazinyl) acyl side chain in the furan ring side, i.e., 2- or 3-grades, of the former, for example, a benzofuran ring, and this invention was completed.

[0010] That is, this invention offers the benzofuran derivative shown by the following general formula (I), and its salt permitted pharmacologically.

[0011]**[Formula 3]**



[0012] (R1 expresses a hydrogen atom, a halogen atom, the alkyl group of C1-C6, or N'-C1 - C6 alkyl KARUBO hydrazone methyl group among a formula, and X expresses a hydrogen atom, a halogen atom, the alkyl group of C1-C6, or the alkoxy group of C1-C6, and n expresses the integer of 0-10.)

this invention offers the physic constituent especially useful as a lipid fall nature antihypertensive which contains the benzofuran derivative shown by the aforementioned general formula (I), or its salt permitted pharmacologically as an active principle again.

[0013] Hereafter, this invention is explained in detail. Although the benzofuran derivative of this invention is a compound shown by the above-mentioned general formula (I), the details, such as a basis which substituent R1;X of a general formula (I) combines, are as follows.

[0014] <Substituent R1> R1 is a hydrogen atom, a halogen atom, or N' especially, although a hydrogen atom, a halogen atom, the alkyl group of C1-C6, or N'-C1 - C6 alkyl KARUBO hydrazone methyl group is expressed. - C1 - C6 alkyl KARUBO hydrazone methyl group is desirable.

[0015] In addition, when R1 is a hydrogen atom, a halogen atom, or the alkyl group of C1-C6, it is desirable to have replaced by the benzene ring side of a benzofuran ring, i.e., 4- of a benzofuran ring, 5-, 6-, or 7-grades. Moreover, R1 is shown by N'-C1-C6 alkyl KARUBO hydrazone methyl group [-CH=NNHCOR2 (R2 is the alkyl group of C1-C6).] It is desirable to have come out and to have replaced by the furan ring side of a benzofuran ring, i.e., 2- of a benzofuran ring or 3-grades, in a certain case, and having replaced by 2-grades of a benzofuran ring is more more desirable still.

[0016] Although any of a chlorine atom, a bromine atom, or a fluorine atom are sufficient as a halogen atom when R1 is a halogen atom, a chlorine atom is desirable especially. When R1 is the alkyl group of C1-C6, as this alkyl group, a methyl group, an ethyl group, n-propyl group, i-propyl group, n-butyl, a sec-butyl, a tert-butyl, n-pentyl machine, n-hexyl machine, etc. are mentioned.

[0017] R1 is N'. - When it is C1 - C6 alkyl KARUBO hydrazone methyl group, as this alkyl group of C1-C6, a methyl group, an ethyl group, n-propyl group, i-propyl group, n-butyl, a sec-butyl, a tert-butyl, n-pentyl machine, n-hexyl machine, etc. are mentioned like the case of R1.

[0018] About the < substituent X, although any of a chlorine atom, a bromine atom, or a fluorine atom are sufficient as a halogen atom when >X is a halogen atom, a chlorine atom is desirable especially.

[0019] When X is the alkyl group of C1-C6, as this alkyl group, a methyl group, an ethyl group, n-propyl group, i-propyl group, n-butyl, a sec-butyl, a tert-butyl, n-pentyl machine, n-hexyl machine, etc. are mentioned.

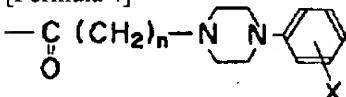
[0020] When X is the alkoxy group of C1-C6, as this C1 - C6 alkoxy group, a methoxy machine, an ethoxy basis, n-propoxy group, i-propoxy group, an n-butoxy machine, a sec-butoxy machine, a tert-butoxy machine, n-pentoxy machine, n-HEKISOKISHI machine, etc. are mentioned.

[0021] Moreover, although X may be replaced by any of o-, m-, or p-grade to a piperazinyl machine, having replaced by o-grade especially is desirable. although n is the integer of 0-10 -- desirable -- 0, 1, or 2 -- it is 0 or 2 still more preferably

[0022] In addition, although the substituent which X combines, i.e., the piperazinyl carbonyl group of the following-izing 4, may be replaced by which position of 4- of a benzofuran ring, 5-, 6-, or 7-grades, it is desirable to have replaced by 5-grades or 7-grades especially.

[0023]

[Formula 4]



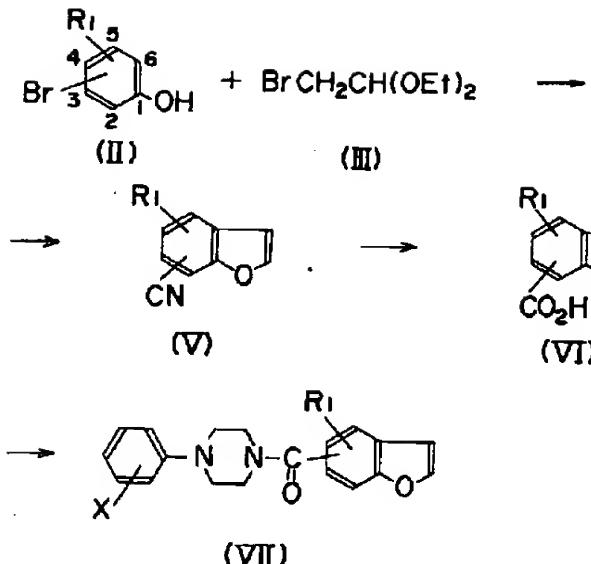
[0024] In this invention, the salt of the benzofuran derivative shown by the general formula (I) is a salt of the mineral acid which can be permitted as physic, or an organic acid, for example, a hydrochloride, a sulfate, a nitrate, acetate, an oxalate, a tartrate, a citric acid salt, a lactate, etc. are mentioned.

[0025] The benzofuran derivative shown by the general formula (I) of this invention can be manufactured, for example by the following method A-D. In addition, although especially the amount of the reaction agent used which participates in a reaction directly is not explained to an all directions method, all are the amounts of stoichiometries.

[0026] The <manufacture method (1) of compound of general formula (I)> method A : as this method is shown in the following-ization 5 A BUROMO phenol (II) and a BUROMO acetaldehyde diethyl acetal (III) are made to react under alkali conditions. Cyclize this reactant and consider as a bromobenzo furan (IV), and change the BUROMO machine of this bromobenzo furan into a cyano group, and it considers as a cyano benzofuran (V). Subsequently, it is the method of understanding this an added water part, considering as a carboxylic acid (VI), making this carboxylic acid condensing with N-phenyl piperazine finally, and obtaining the purpose compound (VII).

[0027]

[Formula 5]



[0028] (R1 expresses a hydrogen atom, a halogen atom, or the alkyl group of C1-C6 among a formula, and X expresses a hydrogen atom, a halogen atom, the alkyl group of C1-C6, or the alkoxy group of C1-C6.)

By this method, a bromobenzo furan (IV) is first manufactured through the following two stages.

[0029] On a first-stage story, a BUROMO phenol (II) is made to react with a BUROMO acetaldehyde diethyl acetal (III), and is acetalized. This reaction is usually performed to the bottom of existence of a base among an organic solvent. As a base used here, a sodium hydroxide, a potassium hydroxide, carbonic acid NTORIUMU, potassium carbonate, a sodium hydride, a triethylamine, etc. are mentioned, for example. Moreover, as an organic solvent, an acetonitrile, a tetrahydrofuran, a dioxane, N.N-dimethylformamide, dimethyl sulfoxide, an acetone, a methyl ethyl ketone, ethanol, etc. are mentioned, for example.

[0030] What is necessary is not to restrict especially the reaction temperature and reaction time of a first-stage story, but just to make them usually react at the arbitrary temperature from ice-cooling to reflux for 15 minutes to about 24 hours. After this resultant performs extraction by the usual processing means, for example, a solvent, separation by the chromatography, crystallization, distillation, etc. and isolates or refines them, it is used for the next reaction. In addition, especially the resultant obtained in the following processes or stages although not indicated shall be isolated or refined with the same processing means (the same is said of method B-D).

[0031] In the second phase, the obtained resultant (acetal) is cyclized under existence of an acid catalyst by suitable organic-solvent Naka or suitable neatness. As an organic solvent, benzene, toluene, a xylene, etc. are usually used.

[0032] What is necessary is not to restrict especially the reaction temperature and reaction time of the second phase, but just to make them usually react at the arbitrary temperature from ice-cooling to 300 degrees C for 15 minutes to about 24 hours. Next, a cyano benzofuran (V) makes this bromobenzo furan (IV) and a metal cyanide compound react by suitable organic-solvent Naka or suitable neatness, and is obtained. As a metal cyanide compound, although a potassium cyanide, a sodium cyanide, a copper cyanide, etc. are mentioned, for example, a copper cyanide is desirable especially here. As an organic solvent, a pyridine, a quinoline, N.N-dimethylformamide, N-methyl pyrrolidone, hexamethylphosphoramide (HMPA), etc. can be used, for example.

[0033] What is necessary is not to restrict especially the reaction temperature and reaction time in this process, but just to make them usually react at the arbitrary temperature from ice-cooling to 300 degrees C for 15 minutes to about 24 hours. Next, a carboxylic acid (VI) understands this cyano benzofuran (V) an added water part with an acid or alkali, and is obtained. As an acid used here, a hydrochloric acid, a hydrobromic acid, a sulfuric acid, a nitric acid, an acetic acid, formic acid, etc. are mentioned, and a sodium hydroxide, a potassium hydroxide, a barium hydroxide, etc. are mentioned as alkali, for example. Such acids or alkali are used dissolving in solvents, such as water, lower alcohols (a methanol, ethanol, an isopropanol, propanol, etc.), a dioxane, a tetrahydrofuran, organic acids (however, the case of acidolysis, for example, a carboxylic acid, a sulfonic acid, etc.), and those mixture.

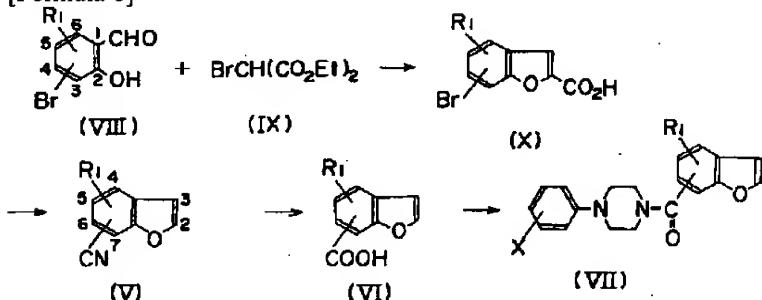
[0034] What is necessary is not to restrict especially the reaction temperature and reaction time in this process, but just to make them usually react at the arbitrary temperature from ice-cooling to reflux for 15 minutes to about 24 hours. 4-phenyl piperazinyl carbonyl benzofuran (VII) which is the last purpose compound makes this carboxylic acid (VI) and N-phenyl piperazine condense, and is obtained.

[0035] This condensation reaction is performed by making it react with an amine or carrying out dehydration to a direct amine, once it leads a carboxylic acid (VI) to carboxylic-acid derivatives, such as an acid chloride, an acid anhydride, ester, and an amide.

[0036] Method B : (2) Make a BUROMO salichlaldehyde (VIII) and diethyl BUROMO malonate (IX) react under alkali conditions, as this method is shown in the following-ization 6. Subsequently, after understanding an added water part and obtaining a bromobenzo furancarboxylic acid (X), the BUROMO machine of this carboxylic acid is changed into a cyano group, and a decarboxylation is carried out further, and it considers as a cyano compound (XI), next, is the same method as

the final process of Method A about this, and is the method of obtaining the same purpose compound (VII) as Method A.
[0037]

[Formula 6]



[0038] (R1 expresses a hydrogen atom, a halogen atom, or the alkyl group of C1-C6 among a formula, and X expresses a hydrogen atom, a halogen atom, the alkyl group of C1-C6, or the alkoxy group of C1-C6.)

By this method, first, after making a BUROMO salichlaldehyde (VIII) and diethyl BUROMO malonate (IX) usually react to the bottom of existence of a base among an organic solvent, a carboxylic acid (X) understands this reactant (carboxylate) an added water part, and is obtained. the base used here, an organic solvent, and the first-stage story (reaction of a BUROMO phenol and BUROMO acetaldehyde diethylether) of the first process [in / Method A / in a reaction condition] (manufacturing process of a bromobenzo furan (IV)) -- being the same .

[0039] Next, this carboxylate is understood an added water part with an acid or alkali, and it considers as a carboxylic acid (X). The acid used by this adding-water decomposition reaction or alkali, a solvent, and a reaction condition are the same as that of the case of the adding-water decomposition reaction of the aforementioned method A, and are good.

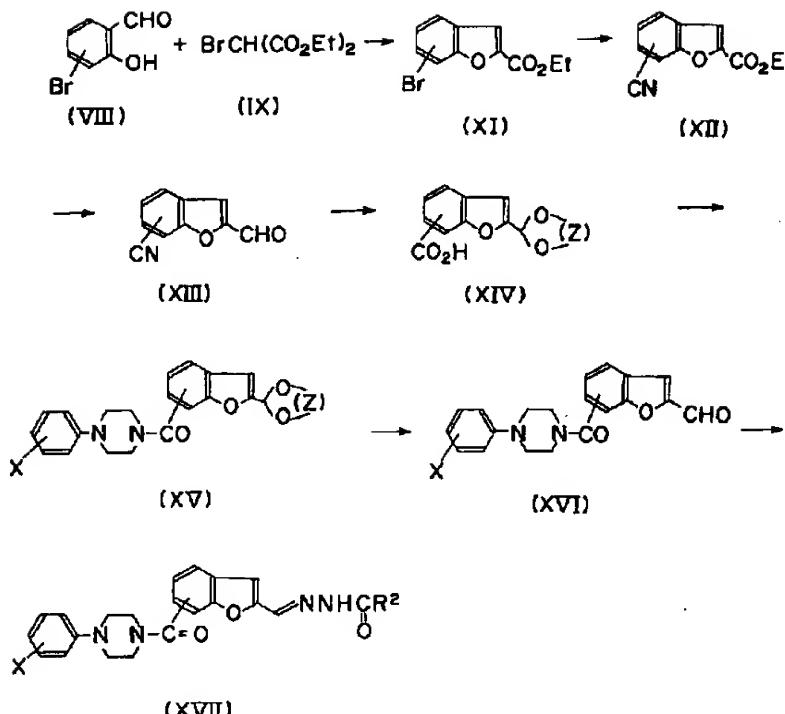
[0040] Next, a cyano benzofuran (V) can manufacture this bromobenzo furancarboxylic acid (X) by the same method as the conversion reaction from a BUROMO object (IV) to the cyano object (V) of the aforementioned method A. However, at the conversion reaction in the case of Method B, decarboxylation occurs simultaneously and the target cyano object (V) is acquired. The metal cyano compound used at the conversion reaction of Method B, an organic solvent, and a reaction condition are the same as that of the case of Method A, and are good.

[0041] The process of after that until it obtains the last purpose compound (VII) is performed by the same method as the manufacturing process of the benzofuran carboxylic acid (VI) by the adding-water decomposition reaction of the cyano benzofuran (V) of Method A, and the manufacturing process of 4-phenyl piperazinyl carbonyl benzofuran (VII) by the condensation reaction of this carboxylic acid (VI) and N-phenyl piperazine.

[0042] Method C : (3) Make a BUROMO salichlaldehyde (VIII) and diethyl BUROMO malonate (IX) react under alkali conditions, as this method is shown in the following-ization 7. Change the BUROMO machine of the obtained benzofuran-2-carboxylic-acid ethyl (XI) into a cyano group, and it considers as a cyano compound (XII). The carboxylate of 2-grades of this compound is guided to 2-aldehyde object (XIII). Subsequently, after acetalizing by ethylene glycol etc. and considering as an acetal object (XIV) Understand a cyano group an added water part and consider as a carboxylic acid (XIV), and amidate this by N-phenyl piperazine and it considers as an amide object (XV). Subsequently, after understanding the acetal machine of this amide object an added water part and considering as an aldehyde object (XVI), it is the method of obtaining the hydrazide (XVII) of the purpose compound with a suitable hydrazine compound.

[0043]

[Formula 7]



[0044] (R2 expresses the alkyl group of C1-C6 among a formula, and X expresses a hydrogen atom, a halogen atom, the alkyl group of C1-C6, or the alkoxy group of C1-C6, and Z expresses the ethylene or the propylene chain which may be replaced respectively.)

Cyclization and hydrolysis of the first process can be performed by this method by the same method as the first process (manufacturing process of a bromobenzo furancarboxylic acid (X)) of Method B. Moreover, cyano-ization of the second process can be performed by the same method as the conversion process to the cyano group of the BUROMO machine stated by Methods A and B.

[0045] In this way, obtained 2-carboxylate (XII) can be guided to 2-aldehyde object (XIII) by the following usual methods. for example, -- after returning to a metal alkoxide by the ** metal hydride, or it understands ester (XII) an added water part and makes it into a direct aldehyde (XIII) -- ** -- once returning to alcohol by the metal hydride, after oxidizing to an aldehyde (XIII) or understanding an added water part to a ** carboxylic acid, it can return to alcohol by the metal hydride, and can oxidize to an aldehyde (XIII) further As a metal hydride used here, a lithium aluminum hydride, hydrogenation aluminum sodium, a trimethoxy lithium aluminum hydride, a TORIETOKISHI lithium aluminum hydride, hydrogenation aluminum, etc. are mentioned, for example. These metal hydrides can be used in an organic solvent like tetrahydrofuran. In addition, it is desirable to use a lithium aluminum hydride in tetrahydrofuran by the method of returning a carboxylic acid to alcohol like the method of **. Moreover, after guiding a carboxylic acid to a mixed acid anhydride by the method of going via a carboxylic acid like the method of **, it may be advantageous if it returns to alcohol.

[0046] Moreover, hydrolysis can be performed by the same method as the hydrolysis process of the carboxylate in Method B. Moreover, as an oxidizer used at an oxidation process, manganese dioxide, a chromic acid, organic peroxide, DMSO (dimethyl sulfoxide), etc. are mentioned, for example.

[0047] The fourth following process is a process which understands a cyano group an added water part, after guiding and protecting the aldehyde group of 2-aldehyde object (XIII) acquired in this way to an annular acetal (XIV).

[0048] The first-stage story which acetalizes an aldehyde group is usually performed to the bottom of existence of an acid catalyst and a diol among an organic solvent. As an acid catalyst used here, p-toluenesulfonic acid, a hydrochloric acid, a sulfuric acid, formic acid, an acetic acid, a cation exchange resin, etc. are mentioned, for example. As a diol, glycerol, 1, 3-propanediol, 2, and 2-JI etc. is mentioned, for example. Moreover, as an organic solvent, benzene, toluene, a xylene, a tetrahydrofuran, a dioxane, an acetonitrile, chloroform, etc. are mentioned, for example.

[0049] What is necessary is not to restrict especially the reaction temperature and reaction time of this first-stage story (acetalization), but just to make them usually react at the arbitrary temperature from ice-cooling to reflux for 15 minutes to about 24 hours. The second phase which understands the following acetal an added water part is usually performed under existence of an acid catalyst among a solvent. As an acid catalyst used here, a hydrochloric acid, a sulfuric acid, a nitric acid, perchloric acid, an acetic acid, formic acid, oxalic acid, etc. are mentioned, for example. Moreover, as a solvent, water, a methanol, ethanol, an isopropanol, propanol, a dioxane, a tetrahydrofuran, etc. can be used, for example.

[0050] The fifth process is a process which understands the acetal of an amide (XV) an added water part, and is returned to an aldehyde (XVI). This process is performed by the same method as hydrolysis of the second phase of a front process.

[0051] The last process is a process which alkylates acylhydrazine is made to react to an aldehyde (XVI) in an organic solvent, and obtains acylhydrazine (XVII). As an organic solvent used here, an acetic acid, a methanol, ethanol,

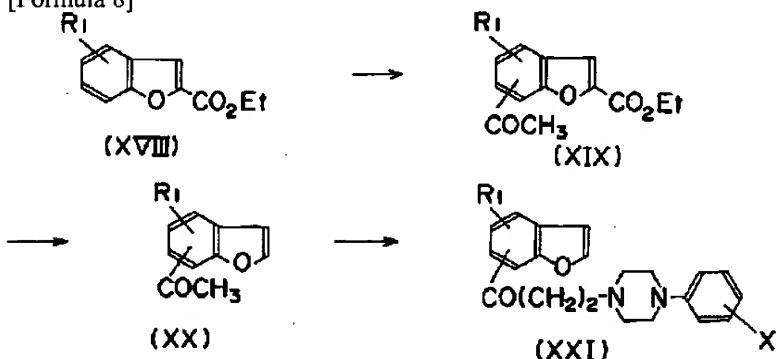
N,N-dimethylformamide, a pyridine, etc. are mentioned, for example.

[0052] What is necessary is not to restrict especially the reaction temperature and reaction time in this process, but just to make them usually react at the arbitrary temperature from ice-cooling to reflux for 15 minutes to about 24 hours.

[0053] Method D : (4) As shown in the following-ization 8, use this method as the acyl object (XIX) which acylates 2-ethoxycarbonyl benzofuran derivative (XVIII) and corresponds. After hydrolyzing the ester of 2-grades of this acyl object, carry out a decarboxylation and it considers as an acyl object (XX). It is the method of making the last carrying out the Mannich reaction of this acyl object (XX) to N-phenyl piperazine and formaldehyde (or paraformaldehyde), and manufacturing the purpose compound (XXI).

[0054]

[Formula 8]



[0055] (R1 expresses a hydrogen atom, a halogen atom, or the alkyl group of C1-C6 among a formula, and X expresses a hydrogen atom, a halogen atom, the alkyl group of C1-C6, or the alkoxy group of C1-C6.)

By this method, the acylation of the first process is usually performed under existence of an acid catalyst among an organic solvent by the Friedel Crafts reaction with 2-ethoxycarbonyl benzofuran derivative (XVIII), an acid chloride, or an acid anhydride. As an acid catalyst used here, an aluminum chloride, ferric chloride, a titanium trichloride, chlorination tin, a zinc chloride, hydrogen fluoride, a sulfuric acid, a polyphosphoric acid, etc. are mentioned, for example. As an organic solvent, nitrobenzene, carbon-disulfide, dichloromethane, carbon-tetrachloride, 1, and 2-dichloroethane etc. is mentioned, for example.

[0056] What is necessary is not to restrict especially the reaction temperature and reaction time of the first process, but just to make them usually react at the arbitrary temperature from ice-cooling to reflux for 15 minutes to about 24 hours. Next, the carboxylate of the acyl object (XIX) acquired in this way is taken as the acyl object (XX) which carries out a decarboxylation and corresponds, after hydrolyzing. Hydrolysis of this process can be performed by the same method as the hydrolysis process (process which understands a cyano benzofuran (V) an added water part, and manufactures a benzofuran carboxylic acid (VI)) of Method A. Then, the decarboxylation of the obtained carboxylic acid is usually carried out under existence of a copper catalyst among an organic solvent. As an organic solvent used here, N,N-dimethylformamide, a quinoline, etc. are mentioned, for example. The reaction temperature of a decarboxylation stage has a desirable elevated temperature exceeding ordinary temperature, and especially its heating reflux temperature is desirable. Although especially the reaction time in this case is not restricted, it is usually 15 minutes - about 24 hours.

[0057] Finally, this acyl object (XX) is made to usually react with N-phenyl piperazine, formaldehyde, or a paraformaldehyde under Mannich-reaction conditions and in a solvent, and the purpose compound (XXI) is manufactured. As a solvent used here, water, a methanol, ethanol, n-propanol, n-butanol, a dioxane, etc. are mentioned, for example. What is necessary is not to restrict especially the reaction temperature and reaction time of this Mannich reaction, but just to make them usually react at the arbitrary temperature from ice-cooling to reflux for 15 minutes to about 24 hours.

[0058] It is a new compound, and each benzofuran derivative of this invention manufactured as mentioned above has hypolipidemic action with the anti-high-blood-pressure operation which was excellent with the medicinal action mentioned later, therefore is useful as a new lipid fall nature antihypertensive.

[0059] In case the compound of this invention is used as physic, this compound can be considered as the tablet according to the medication method with the usual tablet support. For example, in internal use, gestalten, such as a tablet, a capsule, a granule, powder, and solution, prepare a medicine. In case the solid tablet for internal use is prepared, the excipient of common use, a binder, a lubricant, a coloring agent, disintegrator, etc. can be used. As an excipient, a lactose, starch, talc, a magnesium stearate, a crystalline cellulose, a methyl cellulose, a carboxymethyl cellulose (CMC), a glycerol, a sodium alginate, gum arabic, etc. are mentioned, for example. As a binder, there are polyvinyl alcohol (PVA), a polyvinyl ether, an ethyl cellulose, gum arabic, a shellac, sucrose, etc., for example. As a lubricant, a magnesium stearate, talc, etc. are mentioned, for example. As a coloring agent, there is a Tartrazine aluminium lake (Tartrazine) etc., for example. Moreover, hydroxypropylcellulose, a carboxymethyl cellulose, and starches are mentioned as disintegrator. In addition, when using it as a tablet, being immersed, a spray, an application, etc. may coat the compound of this invention with the well-known method. Moreover, liquid preparations may be water or oily suspension, a solution, syrup, elixir, etc., and is prepared according to a conventional method. In the case of the injection, pH regulator, a buffer, a stabilizing agent, an isotonicity agent, a local anesthetic, etc. can be added to this invention compound, and it can prepare the injection for the inside of a vein in

hypodermically and muscles according to a conventional method. In the case of a suppository, fats and oils, such as cacao butter, a polyethylene glycol, lanolin, fatty-acid triglyceride, and Witepsol (dynamite Nobel's registered trademark), can be used as a basis.

[0060] In this way, although the dose of the tablet prepared changes with a patient's symptom, weight, age, etc. and it is not generally decided, the amount from which this invention compound usually becomes the range of about 10-2000mg per day by adult's case is desirable. Moreover, it is desirable to usually prescribe a medicine for the patient in 1 - 4 steps per day in this case.

[0061]

[Example] An example explains in more detail the lipid fall nature antihypertensive which contains in below the manufacture method of the benzofuran derivative of the general formula (I) which is this invention compound, and this compound.

[0062]

[Example 1] Manufacture of 5-[4-(2-methoxyphenyl) piperazinyl carbonyl] benzofuran (compound 1). [0063] (1) The solution which dissolved manufacture 5-BUROMO phenol 35.0g of 5-bromobenzofuran and BUROMO diethyl acetal 40.0g in 100ml of N.N-dimethylformamide was carried out under ** under ice-cooling into the suspension of 100ml of N.N-dimethylformamide of 8.9g of sodium hydrides. After carrying out the heating reflux of the obtained reaction mixture for 6 hours, it cooled to the room temperature and water was added. Ethyl acetate extracted the water layer, the organic layer was rinsed, and it dried with magnesium sulfate. Reduced pressure distilling off of the solvent was carried out, 45g [of polyphosphoric acids] and benzene 500ml was added to the obtained residue, and heating reflux was carried out for 2 hours. After cooling the obtained reaction mixture to a room temperature, the supernatant liquid was decanted and taken, the residue was washed by n-hexane, and reduced pressure distilling off was carried out together with the supernatant liquid. The silica gel column chromatography which makes n-hexane an eluate refined the residue, and 5-bromobenzofuran 28.0g (70% of yield) was obtained as oily matter.

[0064] NMR delta (CDCl₃): 6.72 (1H, dd), 7.24 (1H, dd), 7.42 (1H, d), 7.57 (1H, d), 7.63 (1H, d)

[0065] (2) The solution which dissolved 5-bromobenzofuran 18.0g and 9.6g of copper cyanides obtained with the manufacture above (1) of 5-cyano benzofuran in 50ml of N.N-dimethylformamide was flowed back for 6 hours. After cooling the obtained reaction mixture to a room temperature, the solid-state which added water and deposited was separated and rinsed. 30ml [of water] and ethylenediamine 18ml was added to this solid-state, chloroform extracted the water layer 3 times, and it dried with magnesium sulfate. Reduced pressure distilling off of the solvent was carried out, and the silica gel column chromatography which makes an eluate an n-hexane - ethyl-acetate mixed solvent (it is 10:1 at a capacity factor) refined the obtained residue. Subsequently, vacuum concentration of the fraction containing the specified substance was carried out, and 5-cyano benzofuran 9.1g (72% of yield) was obtained as a crystal which deposits.

[0066] Melting point: 87-88-degree-CNMR delta (CDCl₃) : 6.72-6.73 (1H, dd), 7.26 (2H, S), 7.42 (1H, dd), 7.96 (1H, d)

[0067] (3) Ethylene glycol 100ml and 100ml of water were added to potassium hydroxides [which were obtained with the manufacture above (2) of 5-benzofuran carboxylic acid / 5-cyano benzofuran 13.0g and 12.0g of potassium hydroxides] mixture, and heating reflux was carried out for 2 hours. After cooling the obtained reaction mixture to a room temperature, it was made acid by the concentrated hydrochloric acid, ethyl acetate extracted the water layer, saturation brine washed the organic layer, and it dried with magnesium sulfate. Vacuum concentration of the solvent was carried out and 13.5g (91% of yield) of crystals of 5-benzofuran carboxylic acid was obtained.

[0068] Melting point: 168-172-degree-CNMR delta (CDCl₃) : 6.88 (1H, d), 7.57 (1H, d), 7.71 (1H, d), 8.10 (1H, d), 8.45 (1H, d)

[0069] (4) 0.1ml [of N.N-dimethylformamide] and thionyl chloride 1.8g was added to the suspension which made 1 and 2-dichloroethane 10ml suspend 2.0g of 5-benzofuran carboxylic acids obtained with the manufacture above (3) of 5-[4-(2-methoxyphenyl) piperazinyl carbonyl] benzofuran, and heating reflux was carried out for 1 hour. After carrying out reduced pressure distilling off of the solvent, the dichloromethane was added to the residue and it considered as the solution, and this solution was used as the solution which dissolved 1-(2-methoxyphenyl) piperazine 2.8g and triethylamine 1.6g in dichloromethane 10ml under ** under ice-cooling, and was agitated at the room temperature for 1 hour. Water was added to the obtained reaction mixture and ethyl acetate extracted this, and after saturation brine washed the organic layer, it dried with magnesium sulfate. After it distilled off the solvent and the silica gel column chromatography which makes an eluate an n-hexane - ethyl-acetate mixed solvent (it is 2:1 at a capacity factor) refined the obtained residue, it recrystallized [mixed solvent / ethyl-acetate / the aforementioned n-hexane -], and 5-[4-(2-methoxyphenyl) piperazinyl carbonyl] benzofuran 3.5g (86% of yield) was obtained.

[0070] Melting point: 121-124-degree-CNMR delta (CDCl₃) : 3.08 (4H, brs), 3.69 (2H, brs), 3.87 (3H, s), 4.00 (2H, brs) 6.81(1H,d),6.81-6.92(3H,m),6.92-6.94(1H,m),7.37(1H,d),7.42(1H,d),7.72(1H,d)

[0071]

[Example 2] 1-phenyl piperazine 540mg was used for the manufacture 5-benzofuran carboxylic acid of 5-(4-phenyl piperazinyl carbonyl) benzofuran (compound 2) and a hydrochloride instead of 600mg and 1-(2-methoxyphenyl) piperazine 2.8g, and 5-(4-phenyl piperazinyl carbonyl) benzofuran 610mg (64% of yield) was manufactured by the same method as (4) of an example 1.

[0072] Next, this 5-(4-phenyl piperazinyl carbonyl) benzofuran 610mg was dissolved in ethyl acetate, it considered as the solution, the solid-state which added the hydrogen chloride content ethyl-acetate solution to this solution 7%, and deposited was separated, and 5-(4-phenyl piperazinyl carbonyl) benzofuran and 690mg of hydrochlorides were obtained.

[0073] Melting point: 170-172-degree-CNMR delta (DMSO-d₆) : 3.35 (4H, brs), 3.72 (4H, brs), 7.03 (2H, m), 7.33-7.44 (5H,

m)

7.68(1H,d),7.99(1H,d),8.09(1H,d)

[0074]

[Example 3] 1-(3-chlorophenyl) piperazine 650mg was used for the manufacture 5-benzofuran carboxylic acid of 5-[4-(3-chlorophenyl) piperazinyl carbonyl] benzofuran (compound 3) and a hydrochloride instead of 600mg and 1-(2-methoxyphenyl) piperazine 2.8g, and 5-[4-(3-chlorophenyl) piperazinyl carbonyl] benzofuran 460mg (41% of yield) was manufactured by the same method as (4) of an example 1.

[0075] Next, this 5-[4-(3-chlorophenyl) piperazinyl carbonyl] benzofuran 460mg was dissolved in ethyl acetate, it considered as the solution, the solid-state which added the hydrogen chloride content ethyl-acetate solution to this solution 7%, and deposited was separated, and 5-[4-(3-chlorophenyl) piperazinyl carbonyl] benzofuran and 510mg of hydrochlorides were obtained.

[0076] Melting point: 168-170-degree-CNMR delta (DMSO-d6) : 3.24 (4H, brs), 3.60 (4H, brs), 6.84 (1H, d), 6.94-7.02 (3H, m)

7.19(1H,t),7.38(1H,dd),7.67(1H,d),7.76(1H,d),8.09(1H,d)

[0077]

[Example 4] 1-(4-methoxyphenyl) piperazine 1.20g was used for the manufacture 5-benzofuran carboxylic acid of 5-[4-(4-methoxyphenyl) piperazinyl carbonyl] benzofuran (compound 4) instead of 0.95g and 1-(2-methoxyphenyl) piperazine 2.8g, and 5-[4-(4-methoxyphenyl) piperazinyl carbonyl] benzofuran 1.30g (73% of yield) was manufactured by the same method as (4) of an example 1.

[0078] Melting point: 125-126-degree-CNMR delta (CDCl3) : 3.09 (4H, brs), 3.77 (3H, s), 3.84 (4H, brs), 6.81-6.94 (5H, m) 7.40(1H,dd),7.55(1H,d),7.71(1H,dd)

[0079]

[Example 5] 1-(2-chlorophenyl) piperazine 3.0g was used for the manufacture 5-benzofuran carboxylic acid of 5-[4-(2-chlorophenyl) piperazinyl carbonyl] benzofuran (compound 5) instead of 2.5g and 1-(2-methoxyphenyl) piperazine 2.8g, and 5-[4-(2-chlorophenyl) piperazinyl carbonyl] benzofuran 500mg (36% of yield) was manufactured by the same method as (4) of an example 1.

[0080] Melting point: 175-176-degree-CNMR delta (CDCl3) : 3.06 (4H, brs), 3.71(2H,brs),3.96(2H,brs),6.82(1H,d),6.82-7.01(2H,m),7.01-7.21(2H,m),7.24-7.27(2H,m),7.36-7.42(2H,m),7.56(1H,dd),7.69(

[0081]

[Example 6] Manufacture of 7-[4-(2-methoxyphenyl) piperazinyl carbonyl] benzofuran (compound 6). [0082] (1) 2-BUROMO phenol 25.0g and BUROMO diethyl acetal 28.6g were used instead of manufacture 5-BUROMO phenol 35.0g of 7-bromobenzo furan, and 7-bromobenzo furan 16.1g (58% of yield) was obtained as oily matter by the same method as (1) of an example 1.

[0083] NMR delta (CDCl3):6.83 (1H, d), 7.11 (1H, dd), 7.46 (1H, d), 7.53 (1H, d), 7.68 (1H, d)

[0084] (2) 7-cyano benzofuran 9.8g (90% of yield) was manufactured by the same method as (2) of an example 1 using 7-bromobenzo furan 15.0g obtained above (1) instead of and 8.0g of copper cyanides. [manufacture 5-bromobenzo furan 18.0g of 7-cyano benzofuran]

[0085] Melting point: 57-58-degree-CNMR delta (CDCl3) : 6.88 (1H, d), 7.32 (1H, dd), 7.61 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.85 (1H, dd)

[0086] (3) 10.3g (92% of yield) of 7-benzofuran carboxylic acids was manufactured by the same method as (3) of an example 1 using 7-cyano benzofuran 9.8g obtained above (2) instead of manufacture 5-cyano benzofuran 13.0g of 7-benzofuran carboxylic acid.

[0087] Melting point: 160-161-degree-CNMR delta (DMSO-d6):7.08 (1H, d), 7.38 (1H, dd), 7.88 (1H, d), 7.94 (1H, d), 8.13 (1H, d), 13.20 (1H, brs)

[0088] (4) 7-[4-(2-methoxyphenyl) piperazinyl carbonyl] benzofuran 730mg (70% of yield) of the purpose was manufactured by the same method as (4) of an example 1 using 500mg of 7-benzofuran carboxylic acids obtained above (3) instead of 2.0g of manufacture 5-benzofuran carboxylic acids of 7-[4-(2-methoxyphenyl) piperazinyl carbonyl] benzofuran.

[0089] Melting point: 91-92-degree-CNMR delta (CDCl3):3.04 (2H, brs), 3.21 (2H, brs), 3.55 (2H, brs), 3.87 (3H, s), 4.09 (2H, brs) and 6.82 (1H, d), 6.88-7.05 (4H, m), 7.30 (1H, dd) and 7.41 (1H, d), 7.66-7.68 (2H, m)

[0090]

[Example 7] manufacture 3-BUROMO-5-chloro-2-hydroxy benzaldehyde 25.0g, diethyl BUROMO malonate 50.7g, and 44.0g of potassium carbonate of a manufacture (1)5-chloro-7-bromobenzo furan-2-carboxylic acid of a 5-chloro-7-[4-(2-methoxyphenyl) piperazinyl carbonyl] benzofuran (compound 7) -- methyl-ethyl-ketone 110ml -- heating reflux was carried out in inside for 5 hours The depositing salt was ****(ed) after cooling, reduced pressure distilling off of the filtrate was carried out, and the 54g residue was obtained. 300ml of sulfuric-acid water and 300ml of ethyl acetate extracted this one by one 10%, and 150ml of ethyl acetate extracted the water layer twice further. The ethyl-acetate layer was dried with sulfuric-anhydride magnesium after washing by 375ml of saturation brine. Reduced pressure distilling off after **** and of the solvent was carried out for magnesium sulfate, and the 80g residue was obtained. 250ml of 10% potassium-hydroxide solution of ethanol nature was added to this, and after carrying out heating reflux for 1 hour, reduced pressure distilling off of the ethanol was carried out. Furthermore, 31. water was added to this, and after carrying out the heating dissolution, the crystal which added the concentrated hydrochloric acid at the time of heat, and deposited was

separated. This crystal was separated after washing by 625ml of water, it dried, and 24.2g (83% of yield) of 5-chloro-7-bromobenzo furan-2-carboxylic acids was obtained.

[0091] Melting point: 204-205-degree-CNMR delta (DMSO-d6) : 7.69 (1H, s) 7.87 (2H, s)

[0092] (2) 5-chloro-7-cyano benzofuran 6.6g (57% of yield) was obtained for the 5-chloro-7-bromobenzo furan-2-carboxylic acid obtained above (1) instead of manufacture 5-bromobenzo furan 18.0g of a 5-chloro-7-cyano benzofuran by the same method as (2) of an example 1 using 18.0g and 8.2g of copper cyanides.

[0093] Melting point: 133-134-degree-CNMR delta (CDCl3) : 6.84 (1H, d), 7.58 (1H, d), 7.80 (1H, d), 7.82 (1H, d)

[0094] (3) 5.8g (90% of yield) of 5-chloro-7-benzofuran carboxylic acids was manufactured by the same method as (3) of an example 1 using 5-chloro-7-cyano benzofuran 5.8g obtained above (2) instead of manufacture 5-cyano benzofuran 13.0g of a 5-chloro-7-benzofuran carboxylic acid.

[0095] Melting point: 215-216-degree-CNMR delta (DMSO-d6):7.04 (1H, d), 7.76 (1H, d), 8.01 (1H, d), 8.18 (1H, d), 13.51 (1H, brs)

[0096] (4) 5-chloro-7-[4-(2-methoxyphenyl) piperazinyl carbonyl] benzofuran 670mg (71% of yield) of the purpose was manufactured by the same method as (4) of an example 1 using 500mg of 5-chloro-7-benzofuran carboxylic acids obtained above (3) instead of 2.0g of manufacture 5-benzofuran carboxylic acids of a 5-chloro-7-[4-(2-methoxyphenyl) piperazinyl carbonyl] benzofuran.

[0097] Melting point: 139-141-degree-CNMR delta (CDCl3):3.03 (2H, brt), 3.19 (2H, brt), 3.54 (2H, brt), 3.87 (3H, s), 4.06 (2H, brt) and 6.78 (1H, d), 6.87-7.08 (4H, m), 7.38 (1H, d), 7.63 (1H, d), 7.69 (1H, d)

[0098]

[Example 8] Manufacture of a 2-(N'-acetyl hydrazone) methyl-5-[4-(2-methoxyphenyl) piperazinyl carbonyl] benzofuran (compound 8). [0099] (1) manufacture 5-BUROMO-2-hydroxy benzaldehyde 25.0g of a 5-BUROMO-2-ethoxycarbonyl benzofuran, diethyl BUROMO malonate 50.0g, and 51.4g of potassium carbonate -- methyl-ethyl-ketone 100ml -- heating reflux was carried out in inside for 5 hours The depositing salt was ****(ed) after cooling, reduced pressure distilling off of the filtrate was carried out, 300ml of sulfuric-acid water and 300ml of ethyl acetate extracted the obtained residue one by one 10%, and 150ml of ethyl acetate extracted the water layer twice further. The ethyl-acetate layer was dried with sulfuric-anhydride magnesium after washing by 375ml of saturation brine. The silica gel column chromatography which makes an eluate an n-hexane - ethyl-acetate mixed solvent (it is 20:1 at a capacity factor) separated the residue obtained solvent / after **** and] by carrying out reduced pressure distilling off in magnesium sulfate, and 5-BUROMO-2-ethoxycarbonyl benzofuran 28.2g (90% of yield) was obtained.

[0100] Melting point: 59-60-degree-CNMR delta (CDCl3) : 1.42 (3H, t) 4.44 (2H, q)

7.45(1H,s),7.46(1H,d)

7.53(1H,dd),7.81(1H,d)

[0101] (2) 5-cyano-2-ethoxycarbonyl benzofuran 11.1g (47% of yield) was obtained for the 5-bromobenzo furan-2-ethoxycarbonyl benzofuran obtained above (1) instead of manufacture 5-bromobenzo furan 18.0g of a 5-cyano-2-ethoxycarbonyl benzofuran as oily matter by the same method as (2) of an example 1 using 13.0g and 5.1g of copper cyanides.

[0102] NMR delta (CDCl3) : 1.44 (3H, t), 4.47 (2H, q), 7.57 (1H, s), 7.71 (2H, m), 8.07 (1H, d)

[0103] (3) 50ml [of water] and ethanol 50ml was added to 5-cyano-2-ethoxycarbonyl benzofuran 11.1g and 2.1g of sodium hydroxides obtained with the manufacture above (2) of a 5-cyano-2-hydroxymethyl benzofuran, and heating reflux was carried out for 1 hour. After cooling reaction mixture to a room temperature, ethanol was distilled off and the residue was dissolved in water. After adding a concentrated hydrochloric acid to this solution, it extracted by the tetrahydrofuran. After saturation brine washed this tetrahydrofuran solution, it dried with magnesium sulfate, reduced pressure distilling off of the solvent was carried out, and the 10.0g residue was obtained. After adding triethylamine 12.3ml and tetrahydrofuran 200ml to the residue and carrying out the bottom chloro ethyl carbonate of ice-cooling under **, it agitated at the room temperature for 30 minutes. The triethylamine hydrochloride which deposited was ****(ed), and filtrate (tetrahydrofuran solution) was used as boron-hydride sodium 6.1g 200ml solution of water under bottom ** of ice-cooling, and was agitated at the room temperature for 3 hours. 300ml of bottom 1-N hydrochloric acids of ice-cooling was made under ** the obtained reaction mixture, ethyl acetate extracted the water layer, and the organic layer was dried with sulfuric-anhydride magnesium after washing with saturation brine. The solvent was distilled off, the silica gel column chromatography which makes an eluate an n-hexane - ethyl-acetate mixed solvent (it is 1:1 at a capacity factor) refined the obtained residue, and 5-cyano-2-hydroxymethyl benzofuran 5.8g (62% of yield) was obtained.

[0104] Melting point: 105-108-degree-CNMR delta (CDCl3):2.06 (1H, brs), 4.82 (2H, s), 6.74 (1H, s), 7.55 (1H, s), 7.90 (1H, s)

[0105] (4) 20.0g of chromic acids was added to the manufacture pyridine 32ml [of a 2-(1, 3-dioxolane-2-IRU)-5-benzofuran carboxylic acid] dichloromethane 400ml solution, 5-cyano-2-hydroxymethyl benzofuran 5.8g obtained above (3) after 15 minutes was added, and it agitated for 15 minutes at the room temperature. After decanting and taking the supernatant liquid, washing the residue by the dichloromethane and a supernatant liquid, 1-N sodium-hydroxide solution in all, 1-N hydrochloric acid, saturation sodium-hydrogencarbonate solution, and saturation brine washing this solution one by one, it dried with magnesium sulfate. Heating reflux was carried out for 2 hours, having distilled off the solvent, having added toluene 100ml, ethylene glycol 3.10g, and 100mg of p-toluenesulfonic acid to the obtained residue, and removing water by the Dean Stark trap. The obtained reaction mixture was washed in saturation carbonic acid hydrogen NATORIU solution, and it dried with magnesium sulfate. The solvent was distilled off, ethylene glycol 60ml, 60ml of water, and 6.60g of potassium hydroxides

were added to the obtained residue, and heating reflux was carried out for 1 hour. The obtained reaction mixture was made acid with the bottom 1-N hydrochloric acid of ice-cooling, and ethyl acetate extracted. The organic layer was dried with magnesium sulfate after washing with saturation brine, the solvent was distilled off, it recrystallized in the n-hexane - ethyl-acetate mixed solvent, and 4.30g (55% of yield) of 2-(1, 3-dioxolane-2-IRU)-5-benzofuran carboxylic acids was obtained.

[0106] Melting point: 300-degree-Cor more NMR delta (CDCl₃):4.10-4.21 (4H, m), 6.11 (1H, s), 6.91 (1H, s), 7.54 (1H, d)

[0107] (5) After adding KARUBOJI imidazole 410mg to 2-(1, 3-dioxolane-2-IRU)-5-benzofuran carvone 590mg obtained with the manufacture above (4) of a 2-(1, 3-dioxolane-2-IRU)-5-[4-(2-methoxyphenyl) piperazinyl carbonyl] benzofuran and agitating at a room temperature for 1 hour, 1-(2-methoxyphenyl) piperazine 490mg was added, and it agitated at the room temperature for further 1 hour. Ethyl acetate was added to the obtained reaction mixture, and it washed in saturation sodium-hydrogencarbonate solution, and dried with sulfuric-anhydride magnesium. The solvent was distilled off, the silica gel column chromatography which makes an eluate an n-hexane - ethyl-acetate mixed solvent (it is 1:1 at a capacity factor) refined the obtained residue, and 2-(1, 3-dioxolane-2-IRU)-5-[4-(2-methoxyphenyl) piperazinyl carbonyl] benzofuran 430mg (43% of yield) was obtained as oily matter.

[0108] NMR delta(CDCl₃): - 3.02 (4H, brs) and 3.63 (2H, brs)

3.88(3H,s),3.98(2H,brs),4.09-4.20(4H,M),6.10(1H,s),6.85-6.94(3H,M),7.02-7.10(1H,m),7.40(1H,d),7.53(1H,d),7.69(1H,S

[0109] (6) 2-(1, 3-dioxolane-2-IRU)- obtained with the manufacture above (5) of a 2-(N'-acetyl hydrazone) methyl-5-[4-(2-methoxyphenyl) piperazinyl carbonyl] benzofuran -- the solvent after adding ethanol 20ml and 10ml of 1-N hydrochloric acids to 5-[4-(2-methoxyphenyl) piperazinyl carbonyl] benzofuran 430mg and heating at 50 degrees C for 1 hour -- distilling off . Saturation sodium-hydrogencarbonate solution was added gradually. After ethyl acetate extracted the water layer, saturation brine washed the organic layer and it dried with sulfuric-anhydride magnesium. the residue obtained by carrying out reduced pressure distilling off of the solvent -- acetyl hydrazine 90mg -- adding -- ethanol 5ml -- time heating reflux was carried out in inside Reduced pressure distilling off of the solvent of reaction mixture was carried out, the silica gel column chromatography which makes an eluate a dichloromethane - methanol mixed solvent (it is 20:1 at a capacity factor) refined the obtained residue, and 2-(N'-acetyl hydrazone) methyl-5-[4-(2-methoxyphenyl) piperazinyl carbonyl] benzofuran 300mg (60% of yield) of the purpose was obtained.

[0110] Melting point: 194-195-degree-CNMR delta (CDCl₃):1.65 (3H, s),

2.44(3H,s),3.10(4H,brs),3.65(2H,brs),4.02(2H,brs),6.88-7.02(5H,m),7.48(1H,d),7.54(1H,d),7.72(1H,s),7.82(1H,s),10.01(1H,b

[0111]

[Example 9] Heating reflux was carried out for 12 hours, after making it under ** the dichloromethane 200ml suspension of 53.0g of aluminum chlorides under ice-cooling of a dichloromethane 100ml solution (manufacture 2-ethoxycarbonyl benzofuran 10.0g of the manufacture (1)5-acetyl-2-ethoxycarbonyl benzofuran of 5-[3-{4-(2-methoxyphenyl) piperazinyl} propionyl] benzofuran (compound 9), and acetyl chloride 41.0g) and agitating at a room temperature for 1 hour. The obtained reaction mixture was gradually added to iced water. Ethyl acetate extracted this reaction processing liquid, and it dried with sulfuric-anhydride magnesium after washing with saturation brine. Reduced pressure distilling off of the solvent was carried out, the silica gel column chromatography which makes an eluate an n-hexane - ethyl-acetate mixed solvent (it is 10:1 at a capacity factor) refined the obtained residue, and 5-acetyl-2-ethoxycarbonyl benzofuran 11.0g was obtained as oily matter.

[0112] NMR delta (CDCl₃):1.45 (3H, t), 2.68 (3H, s), 4.47 (2H, q), 7.60 (1H, s), 7.64 (1H, s), 8.09 (1H, d), 8.33 (1H, d)

[0113] (2) Ethanol 15ml and 15ml of water were added to 5-acetyl-2-ethoxycarbonyl benzofuran 3.15g and 1.14g of sodium hydroxides obtained with the manufacture above (1) of 5-acetyl benzofuran, and heating reflux was carried out for 1 hour.

The obtained reaction mixture was made acid with 1-N hydrochloric acid, and the crystal which deposited was separated and rinsed. 100mg [of copper powder] and quinoline 10ml was added to this crystal, and heating reflux was carried out for 1 hour. Ethyl acetate was added after cooling the obtained reaction mixture, and subsequently saturation brine washed the organic layer once 3 times with 6-N hydrochloric acid, and it dried with sulfuric-anhydride magnesium. Reduced pressure distilling off of the solvent was carried out, the silica gel column chromatography which makes an eluate an n-hexane - ethyl-acetate mixed solvent (it is 10:1 at a capacity factor) refined the obtained residue, and the 5-acetyl benzofuran 850mg crystal was obtained.

[0114] Melting point: 39-41-degree-CNMR delta (CDCl₃):2.66 (3H, s), 6.86 (1H, s), 7.54 (1H, d), 7.69 (1H, s), 7.95 (1H, d), 8.26 (1H, s)

[0115] (3) 1.5ml of concentrated hydrochloric acids was added to the manufacture 1-(2-methoxyphenyl) piperazine 1.70g [of 5-[3-{4-(2-methoxyphenyl) piperazinyl} propionyl] benzofuran] ethanol 10ml solution, and reduced pressure distilling off of the solvent was carried out after 1-hour churning at the room temperature. The 5-acetyl benzofuran 1.08g 95% ethanol 10ml solution obtained by the obtained residue with paraformaldehyde 600mg, 0.02ml of concentrated hydrochloric acids, and the above (2) was added, and heating reflux was carried out for 10 hours. After cooling the obtained reaction mixture, the solvent was distilled off, the residue was diluted with 1-N sodium hydroxide, and ethyl acetate extracted. After saturation brine washed the organic layer, it dried with sulfuric-anhydride magnesium. After carrying out reduced pressure distilling off of the solvent, the silica gel column chromatography which makes an eluate an n-hexane - ethyl-acetate mixed solvent (it is 2:1 at a capacity factor) refined the obtained residue, and 1.45g (69% of yield) of crystals of the target 5-[3-{4-(2-methoxyphenyl) piperazinyl} propionyl] benzofuran was obtained.

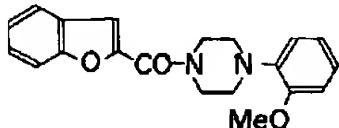
[0116] Melting point: 132-133-degree-CNMR delta (CDCl₃):2.77 (4H, brs), 2.96 (2H, t), 3.13 (4H, brs), 3.31 (2H, t), 3.87 (3H, s), 6.85-6.92 (2H, m), 6.94-7.03 (3H, m), 7.56 (1H, d), 7.70 (1H, d), 7.98 (1H, dd), and 8.29 (1H, d) -- on the other hand,

the benzofuran derivative (conventional article) which the substituent of ** 4 combined with 2- or 3-grades as an example of reference was manufactured as follows

[0117]

[The example 1 of reference] Manufacture of 2-[4-(2-methoxyphenyl) piperazinyl carbonyl] benzofuran (compound 10) of the following-izing 9. [0118]

[Formula 9]

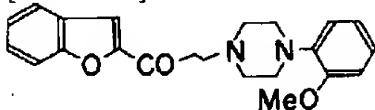


[0119] 810mg of 2-benzofuran carboxylic acids and 1-(2-methoxyphenyl) piperazine 1.13g were used instead of 2.0g of 5-benzofuran carboxylic acids, and 2-[4-(2-methoxyphenyl) piperazinyl carbonyl] benzofuran 1.54g (92% of yield) was manufactured by the same method as (4) of an example 1, using a methanol as a recrystallization solvent.

[0120] Melting point: 161-163 degrees C. [0121]

[The example 2 of reference] Manufacture of 2-[3-{4-(2-methoxyphenyl) piperazinyl} propionyl] benzofuran and 2 hydrochloride (compound 11) of the following-izing 10. [0122]

[Formula 10]

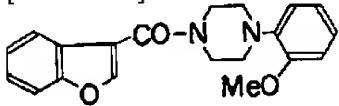


[0123] It is 2-acetyl benzofuran 800mg instead of 1-(2-methoxyphenyl) piperazine 1.26g and 5-acetyl benzofuran 1.08g. After manufacturing 2-[3-{4-(2-methoxyphenyl) piperazinyl} propionyl] benzofuran by the same method as (3) of an example 9 using paraformaldehyde 440mg, this was processed with the hydrogen chloride content ethyl-acetate solution, and 1.17g (59% of yield) of crystals of two hydrochlorides was obtained.

[0124] Melting point: 185-187 degrees C. [0125]

[The example 3 of reference] Manufacture of the 3-[4-(2-methoxyphenyl) piperazinyl carbonyl] benzofuran and the hydrochloride of the following-izing 11 (compound 12). [0126]

[Formula 11]



[0127] After using 370mg of 3-benzofuran carboxylic acids, and 1-(2-methoxyphenyl) piperazine 520mg instead of 2.0g of 5-benzofuran carboxylic acids and manufacturing 3-[4-(2-methoxyphenyl) piperazinyl carbonyl] benzofuran by the same method as (4) of an example 1, this was processed with the hydrogen chloride content ethyl-acetate solution, and 720mg (85% of yield) of crystals of a hydrochloride was obtained.

[0128] Melting point: The following examination was performed about the anti-high-blood-pressure operation of a benzofuran derivative and hypolipidemic action which were obtained as mentioned above next 205-207 degrees C.

[0129]

[The example 1 of an examination] After inserting the polyethylene catheter for blood pressure measurement into the aorta abdominalis from the caudal artery of a high-blood-pressure natural onset rat (SHR) under anesthesia on the test examination previous day of an anti-high-blood-pressure operation, it put into the individual cage and the tail was fixed. Blood pressure was measured under no anesthetizing using the ** transducer (TP-400T; Nihon Kohden Corp. make) in the state of the half-restraint. It asked for the heart rate using the pulse rate meter (AT-601G; Nihon Kohden Corp. make) from the vein of blood pressure.

[0130] The examination compound was suspended in 1.5% solution of Tween80 (tradename of the surfactant by the sigma company), and internal use was carried out to SHR by the dosage of 10ml/kg. A result is shown in Table 1.

[0131]

[Table 1]

化合物 No.	用 量(mg/kg, p.o.)	最 大 降 压 量* (mmHg)
1	30	-27.9±12.7
	100	-62.3±7.0
9	3	-18.5±3.9
	10	-64.1±7.2

* It is the variation which set medication before to zero, and is average**S.E.

[0132] As shown in this table, the examination compound of this invention dropped the blood pressure of SHR in dosage dependence.

[0133] On the other hand, although the compounds 10, 11, and 12 of the example of reference which is the substitution product of 2- or 3-grades are well-known compounds, blood pressure of SHR was not able to be changed by the dosage of 100mg/kg, either.

[0134]

[The example 2 of an examination] The golden Syrian hamster of 6 weeks old of examinations of a quantity anti-lipemia operation was used by one groups [6-8], and the quantity anti-lipemia operation was examined. Cholesterol 1% and 0.5% content feed (Oriental Yeast Co., Ltd. make) of cholic acids was given to the control group which does not prescribe for the patient the medication group which prescribes an examination compound for the patient, and an examination compound, and hyperlipidemia was made to start. Moreover, the group which gave the normal pellet [MF (Oriental Yeast Co., Ltd. make)] as a control group non-taken a measure was prepared.

[0135] The examination compound was suspended in 1.5% solution of Tween80. While changing the solvent or the examination compound into cholesterol content feed, it started medication, and it carried out internal use for five days by the dosage of 10mg/kg once per day. It collected blood from abdomen descending vena cava under the Nembutal anesthesia after the last medication in the 3rd hour, and the blood serum was extracted, the total cholesterol in a blood serum (TC) was measured by enzymatic process using the assay kit (consonance Medex, Inc make), and the rate of TC elevation suppression was computed from the following formula.

[0136]

[Equation 1]

$$\text{TC上昇抑制率} = 100 - \frac{(\text{試験化合物投与群TC} - \text{無処置对照群TC})}{(\text{对照群TC} - \text{無処置对照群TC})} \times 100$$

[0137] A result is shown in Table 2.

[0138]

[Table 2]

化合物 No.	用 量(mg/kg, p.o.)	例 数	TC上昇抑制率 (%)
1	30	6	0
	100	8	51
9	10	6	36
	30	7	66

[0139] As shown in this table, the examination compound of this invention suppressed TC elevation in dosage dependence.

[0140]

[Effect of the Invention] Since the benzofuran derivative of this invention has high hypolipidemic action with the outstanding anti-high-blood-pressure operation, it is useful only as an outstanding antihypertensive as prevention or the therapeutic drug of ischemia disorders, such as angina, myocardial infarction, and heart failure.

[Translation done.]